

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eribulin (Halaven®)

Eisai GmbH

Modul 3 A

Patienten mit **lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs**, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
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.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	66
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	84
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	89
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	95
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	99
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	104
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	106
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	108
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	108
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	113
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	113
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	114
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	123
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	123
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	124

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadien des Mammakarzinoms (UICC).....	17
Tabelle 3-2: Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom.....	19
Tabelle 3-3: Prävalenzen nach Altersgruppen, Zahl der Erkrankten und prozentualer Bevölkerungsanteil, Deutschland 2004.....	25
Tabelle 3-4: Geschätzte altersspezifische Inzidenz für Frauen in Deutschland von 2003 bis 2011	26
Tabelle 3-5: Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz und der 10-Jahres-Prävalenz im Zeitraum zwischen 2015 und 2019	28
Tabelle 3-6: Geschätzte altersspezifische Inzidenzraten (pro 100.000) für Frauen in Deutschland von 2003 bis 2011	28
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-8: Brustkrebsfälle nach Stadieneinteilung (UICC) für Frauen	31
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	39
Tabelle 3-10: Suchsyntax der bibliographischen Literaturrecherche in MEDLINE.....	43
Tabelle 3-11: Suchsyntax der bibliographischen Literaturrecherche in EMBASE	44
Tabelle 3-12: Suchsyntax der bibliographischen Literaturrecherche in der Cochrane Library.....	44
Tabelle 3-13: Angaben zur Effektivität einzelner Therapieoptionen in anhand einer bibliographischen Literatursuche identifizierten systematischen Reviews und Meta-Analysen.....	46
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können.....	56
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	57
Tabelle 3-16: Ergänzende Angaben: Behandlungsmodus für Patientinnen, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist.....	59
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können.....	64
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	65
Tabelle 3-19: Ergänzende Angaben: Behandlungstage pro Patient pro Jahr für Patientinnen, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist.....	66

Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch in mg pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können....	67
Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch in mg pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen.....	68
Tabelle 3-22: Ergänzende Angaben: Jahresdurchschnittsverbrauch in mg pro Patient für Patientinnen, für die eine Anti-HER2/ <i>neu</i> -Therapie angezeigt ist.....	70
Tabelle 3-23: Jahresdurchschnittsverbrauch in Flaschen/Tabletten pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können.....	73
Tabelle 3-24: Jahresdurchschnittsverbrauch in Flaschen/Tabletten pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen.....	75
Tabelle 3-25: Ergänzende Angaben: Jahresdurchschnittsverbrauch in Flaschen/Tabletten pro Patient für Patientinnen, für die eine Anti-HER2/ <i>neu</i> -Therapie angezeigt ist.....	78
Tabelle 3-26: Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können....	79
Tabelle 3-27: Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen.....	81
Tabelle 3-28: Ergänzende Angaben: Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen pro Patient für Patientinnen, für die eine Anti-HER2/ <i>neu</i> -Therapie angezeigt ist.....	83
Tabelle 3-29: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können.....	85
Tabelle 3-30: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen.....	86
Tabelle 3-31: Ergänzende Angaben: Kosten für Patientinnen, für die eine Anti-HER2/ <i>neu</i> -Therapie angezeigt ist.....	87
Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	89
Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	91
Tabelle 3-34: 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).....	94

Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) in der Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	96
Tabelle 3-36: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) in der Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen.....	97
Tabelle 3-37: Ergänzende Angaben: Jahrestherapiekosten für die GKV (pro Patient und insgesamt) für Patientinnen, für die eine Anti-HER2/ <i>neu</i> -Therapie angezeigt ist.....	99
Tabelle 3-38: Empfehlungen für Dosisreduktionen	110
Tabelle 3-39: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans	114
Tabelle 3-40: „Summary of Ongoing Safety Concerns“	118
Tabelle 3-41: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans Version 3.0	120

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Altersverteilung der Inzidenz für Frauen mit Brustkrebs zwischen den Jahren 1998 und 2011	26
Abbildung 2: Geschätzte altersspezifische Inzidenzraten (pro 100.000) für Frauen in Deutschland von 2003 bis 2011	29
Abbildung 3: Flow Chart der bibliographischen Literaturrecherche zur Effektivität einzelner Therapieoptionen im relevanten Anwendungsgebiet	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BRCA	Brustkrebs (Breast Cancer)
BRCA-1	Brustkrebsgen 1 (Breast Cancer 1, Early Onset)
BRCA-2	Brustkrebsgen 2 (Breast Cancer 2, Early Onset)
bzw.	beziehungsweise
BÄK	Bundesärztekammer
CYP	Cytochrom P450
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)
et al.	und andere (et alii - maskulin, et aliae - feminin)

EU	Europäische Union
EURD-Liste	Liste der in der Union festgelegten Stichtage
e.V.	eingetragener Verein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
ggf.	gegebenenfalls
G-Gruppe	Grading Gruppe
GIN	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HER2/ <i>neu</i>	Human epidermal growth factor receptor 2
HPF	High Power Field
ICD 10	Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Version (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Version)
ICD- 10 C 50	ICD- 10 – Kodierung “Bösartige Neubildung der Brustdrüse”
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	Internationale Einheit (International Unit)
i.v.	intravenös
K. A.	Keine Angabe
KOF	Körperoberfläche
max	Maximum
m ²	Quadratmeter
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
min	Minute/Minimum
ml	Milliliter
MRP	Multidrug-Resistant-Proteine
M-Status	Fernmetastasierung
n	Anzahl (Number)
nab	an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
N-Status	Anzahl der befallenen Lymphknoten
NVL	Nationale Versorgungsleitlinien
NYHA	New York Heart Association
O	oral
OATP	organische Aniontransportproteine
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P	parenteral
Pgp	P-Glykoprotein
PR	Progesteronrezeptor (Progesterone Receptor)
PSUR	Periodic Safety Update Report
pTNM	pathologisch Tumor Lymphknoten Metastasen (Pathologic Tumor Nodus Metastasis)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
SAGE	Search Standards and Guidelines Evidence
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
tgl.	täglich
T-Status	Größe des Primärtumors
TZM	Tumorzentrum München
u.a.	unter anderem
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer)
usw.	und so weiter
vs.	versus
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.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten“. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das ab dem 27.06.2014 zugelassene Anwendungsgebiet von Eribulin (Halaven[®]) ist wie vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch am 11. Juni 2014 (Beratungsanforderung 2014-B-033) benannt (1):

- a) für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können
zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin
- b) für Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen
zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie

Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist.

Sofern angezeigt: Für die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Anti-HER2-Therapie mit

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin (nur bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft.)
- oder
- Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft)

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 11. Juni 2014 (Beratungsanforderung 2014-B-033) fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ statt. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Eribulin „Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten“ lautet demnach (1):

- a) für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können
zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin
- b) für Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen
zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie

Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patienten mit HER2 positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist.

Sofern angezeigt: Für die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Anti-HER2-Therapie mit

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin (nur bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft.)

oder

- Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft)

Seit dem Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin vom 19. April 2012 (2) wurde am 4. April 2013 ein Änderungsantrag des bestehenden Anwendungsgebietes zentral bei der European Medicines Agency (EMA) eingereicht. Am 9. April 2014 fand ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2014-B-012) beim G-BA für den vorgeschlagenen Wortlaut des neuen Anwendungsgebietes von Eribulin statt. Hierin wurde bestätigt, dass keine neue Evidenz vorliegt, die eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) in dem Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin vom 19. April 2012 erfordert (3). Die vorhandene Evidenz für die Wirksamkeit von Therapien des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Mammakarzinoms in der palliativen Situation nach vorangegangenen Therapien mit Anthrazyklinen und Taxanen ist weiterhin „quantitativ wie qualitativ stark limitiert“ (3).

Der oben erwähnte vorgeschlagene Wortlaut des Anwendungsgebiets wurde im Laufe des Verfahrens zum Änderungsantrag bei der EMA abgeändert. Daher fand am 11. Juni 2014 ein weiteres Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2014-B-033) beim G-BA statt. In diesem wurde die ZVT wie im Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin vom 19. April 2012 ein weiteres Mal bestätigt (1). Diese ZVT wurde hinsichtlich einer gegebenenfalls noch angezeigten HER2/*neu*-gerichteten Therapie ergänzt. Der G-BA geht davon aus, dass in der Behandlung von Patienten mit HER2/*neu*-positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2/*neu*-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. Der G-BA fügte jedoch hinzu dass, sofern angezeigt, für die Behandlung von Patientinnen mit HER2/*neu*-positivem Brustkrebs eine Anti-HER2/*neu*-Therapie ZVT ist. Nur bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft: Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft: Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (1).

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.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationsbeschaffung wurde im Januar 2014 durchgeführt und diente der Vorbereitung der Anträge auf Beratung durch den G-BA nach § 8 AM-NutzenV. Die Dokumentation und die Ergebnisse dieser Informationsbeschaffung wurden dem G-BA mit den jeweiligen Anträgen übermittelt (4).

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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-033. 2014.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Vom 19. April 2012.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-012. 2014.
4. Eisai GmbH. Data on File: Anlage I zum 5. Kapitel - Anforderungsformular für eine Beratung. (Eingang am 17. April 2014). 2014.

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.

Brustkrebs (Mammakarzinom, Carcinoma mammae) war im Jahr 2012 mit 1,67 Millionen Fällen weltweit die häufigste diagnostizierte Tumorart (25 % aller Krebsdiagnosen) bei Frauen (1, 2). Der Anteil der Männer liegt bei unter 1 % der neu registrierten Erkrankungsfälle in Deutschland (3).

Bei Brustkrebs handelt es sich um einen invasiv wachsenden bösartigen Tumor. Das invasive duktales Karzinom (80 %) stellt den häufigsten histologischen Befund dar, gefolgt vom invasiven lobulären, dem tubulären, dem muzinösen, dem medullären und seltenen Formen des Karzinoms (insgesamt 20 % der Fälle) (4).

Folgende Parameter stellen die wichtigsten **Risikofaktoren** für die Entstehung von Brustkrebs dar (5, 6):

1. Höheres Lebensalter (Erkrankungsgipfel > 60 Jahre)

2. Lebensstilfaktoren (v. a. in den Industrieländern)

- Übergewicht (kalorienreiches Essen mit hohem Anteil an tierischen Proteinen und Fetten)
- Bewegungsmangel
- Rauchen
- Regelmäßiger Alkoholkonsum

3. Reproduktive Faktoren:

- Frühe Menarche
- Kinderlosigkeit oder hohes Alter bei der ersten Geburt
- Späte Menopause

4. Hormoneinnahme:

- Orale Kontrazeptiva
- Hormonersatztherapie

5. Genetische (familiäre) Prädisposition (u. a. BReast CAncer 1 (BRCA-1) oder BRCA-2 Gene)
6. Benigne proliferative Erkrankungen der Brustdrüse
7. Strahlenexposition der Brust insbesondere im frühen Lebensalter

Das klinische Bild bei Frühstadien der Erkrankung wird durch die lokale Symptomatik der betroffenen Brust bestimmt. Zu dieser Symptomatik gehören „tastbare Knoten, Hautveränderungen oberhalb des Tumors, Einziehung der Haut, Veränderung der Kontur, Asymmetrie der Brust, Einziehung der Mamille, sowie Sekretion oder Blutung aus der Mamille auf der betroffenen Seite, Rötung und Überwärmung bei „inflammatorischem“ (entzündlichem) Mammakarzinom“ (5). Bei fortgeschrittenen Stadien zeigen sich neben Allgemeinsymptomen auch Gewichtsabnahme, Leistungsminderung und Symptome, die ggf. durch eine Metastasierung bedingt sind. Zu Letzteren zählen „Schwellung des Arms durch Lymphödem bei Lymphmetastasen der Axilla, Knochenschmerzen bei Skelettmastasen sowie Husten und Dyspnoe bei pulmonaler und/oder pleuraler Metastasierung, Ikterus und Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung oder neurologische Symptome bei cerebraler Metastasierung“ (5).

Nach der Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) lässt sich der Krankheitsverlauf in vier Stadien unterteilen basierend auf der pTNM Klassifikation (pathologic Tumor Nodus Metastasis) (Tabelle 3-1) (5)

Tabelle 3-1: Stadien des Mammakarzinoms (UICC)

Stadium	T-Status (Tumorgröße)	N-Status (Befall von Lymphknoten)	M-Status (Vorliegen von Fernmetastasen)
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1mic, T1a, T1b, T1c	N0	M0
Stadium II A	T0, T1mic, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium III A	T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
	T3	N1	M0
Stadium III B	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium	Alle T	N3	M0

III C			
Stadium IV	Alle T	Alle N	M1
<p>Abkürzungen: Tis: Carcinoma in situ; T1: ≤ 2 cm; T1mic: $\leq 0,1$ cm; T1a: $>0,1 \leq 0,5$ cm; T1b: $>0,5 \leq 1,0$ cm; T1c: $>1,0 \leq 2,0$ cm; T2: $2,0 \leq 5,0$ cm; T3: $>5,0$ cm; T4: Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut; N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen; N1: Metastase(n) in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder ipsilateralen Lymphknoten; N2: Metastase(n) in 4-9 axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten; N3: Metastasen in 10 oder mehr ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten; M0: keine Metastasen; M1: Fernmetastasen.</p> <p>Quellen: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (5), Robert Koch-Institut (7), Tumorzentrum Erfurt (8), Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. (9)</p>			

Die folgenden Tumoreigenschaften haben einen Einfluss auf die **Prognose** des Brustkrebses (10-12):

- Größe des Primärtumors (T-Status)
- Ausbreitung des Tumorgewebes regional in die Lymphknoten (N-Status)
- Vorliegen von Fernmetastasen (M-Status)
- Histopathologischer Wachstumstyp (Grading)
- Hormonrezeptorstatus
- HER2/*neu*-Status
- Genetisches Profil des Tumors
- Vaskuläre Dichte des Tumors

Das histopathologische Grading des Tumors (Tabelle 3-2) stellt einen wichtigen Prognosefaktor dar, da er signifikant mit dem Lymphknotenstatus, dem Rezeptorstatus sowie der Rezidiv- und Mortalitätsrate korreliert (13). Je höher der Differenzierungsgrad nach dem UICC Grading des Tumors ist, desto besser sind die Überlebenschancen des Patienten (10, 12). Mithilfe des UICC Grading Systems werden Merkmale wie Tubulusausbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate anhand von bestimmten Kriterien beurteilt und mit einem entsprechenden Scorewert bewertet. Aus dem Summenscore ergeben sich die Differenzierungsgrade G1-G3 (13). Neben der G-Gruppe G1 bis G3 geben einige Quellen zusätzlich die G-Gruppe GX (Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden) und G4 (undifferenziert) an (14, 15).

Tabelle 3-2: Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom

Merkmale	Kriterien	Scorewerte	
Tubulusausbildung	> 75 %	1	
	10-75 %	2	
	< 10 %	3	
Kernpolymorphie	gering	1	
	mittelgradig	2	
	stark	3	
Mitoserate ¹	0-5/10 HPF	1	
	6-11/10 HPF	2	
	≥ 12/10 HPF	3	
Summenscore:		3-9	
Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3, 4, 5	gering	G1	gut differenziert
6, 7	mäßig	G2	mäßig differenziert
8, 9	hoch	G3	schlecht differenziert
¹ Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte entsprechend Elston und Ellis. Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus. Abkürzungen: HPF: High Power Field. Quelle: Tumorzentrum München (13)			

Der Rezeptorstatus der Tumorzellen ist neben der Abschätzung der Prognose insbesondere bei der Wahl der Therapie von Bedeutung. Dabei werden als relevante Rezeptoren der HER2/*neu* und als Hormonrezeptoren der

- Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor, ER) und
- Progesteronrezeptor (Progesterone Receptor, PR) angesehen.

Brustkrebserkrankungen mit positivem Hormonrezeptorstatus zeigen eine günstigere Prognose mit längerem rezidivfreien Überleben und längerem Gesamtüberleben (12). Eine Brustkrebserkrankung mit positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2/*neu*-Status hat die beste Prognose. Diese Karzinome sprechen auf eine endokrine Therapie an, der Anteil der schlecht differenzierten Tumore unter ihnen ist relativ gering und die Überlebenschancen sind relativ gut (16-21).

Brustkrebserkrankungen mit einer Überexpression bzw. Genamplifikation von HER2/*neu*, sogenannte HER2/*neu*-positive Tumore sind prognostisch ungünstig. Der Anteil der Brustkrebs-Patienten mit einer Überexpression des HER2/*neu*-Rezeptors liegt zwischen 15 und 22,4 % (22-24). Brustkrebserkrankungen mit Hormonrezeptor-negativem und HER2/*neu*-

positivem Rezeptorstatus sind durch eine deutlich schlechtere Prognose, eine höhere Rezidivrate und ein kürzeres Überleben gekennzeichnet (16, 17, 19, 21, 25, 26).

Bei 7,8 bis 20 % aller Brustkrebskrankungen handelt es sich um sogenannte Triple-negative Tumore, d. h. sie sind sowohl Hormonrezeptor- als auch HER2/*neu*-negativ (17, 23, 27). Triple-negative Tumore weisen die ungünstigste Prognose auf. Oft sind sie schlecht differenziert und haben ein hohes Risiko für eine Fernmetastasierung. Für die betroffenen Patienten bedeutet das ein kürzeres progressionsfreies Überleben (sowohl nach Primärdiagnose als auch nach Progression) und ein geringeres Gesamtüberleben. Weder die endokrine noch die anti-HER2/*neu*-gerichtete Therapie sind bei Triple-negativem Brustkrebs effektiv (16-19, 27, 28).

Etwa ein Drittel aller Patienten mit Brustkrebs erleben einen Rückfall, der in jedem Stadium, innerhalb jeder Beobachtungszeit und nach jeder Behandlungsmodalität in Form eines Lokalrezidives oder einer Fernmetastasierung auftreten kann (11). Nach Angaben des Tumorregisters München beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate (beobachtetes Überleben von 9.808 Patienten von 1978-2011) ab Progression 47,4 % beim Lokalrezidiv, 33,6 % beim Lymphknotenrezidiv und 19,6 % bei Metastasierung.

Gemäß klinischer Leitlinien lässt sich **die Zielsetzung und Durchführung der Therapie** des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Brustkrebses in zwei Punkten zusammenfassen (5, 9, 29, 30):

- Der lokal fortgeschrittene und metastasierte Brustkrebs gilt als meist nicht heilbare Erkrankung. Die Therapiewahl sollte patientenindividuell insbesondere unter Berücksichtigung der Wünsche der Patienten, unter dem Aspekt der Lebensqualität sowie der Therapie-assoziierten Langzeittoxizität erfolgen.
- In Abhängigkeit der Krankheitsbiologie (z. B. Hormonrezeptorstatus, HER2/*neu*-Status, Allgemeinbefinden, Progression und Schwere der Symptome) kann eine Hormontherapie, anti-HER2/*neu*-gerichtete Therapie, Polychemotherapie oder Monochemotherapie Einsatz finden.

Bei der patientenindividuellen Therapieauswahl ist die Vortherapie zu berücksichtigen. Aufgrund der anerkannten, evidenzbasierten Therapieschemata werden Anthrazykline und Taxane meist schon vor oder nach einer Operation als sogenannte neo-adjuvante bzw. adjuvante Therapie verabreicht. Die Therapieziele in der **Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Brustkrebses** sind palliativ und umfassen die Verlängerung der Überlebenszeit, die Kontrolle der Erkrankung über eine möglichst lange Zeit, die Minimierung tumorbedingter Symptome und den Erhalt der Lebensqualität der Patienten.

Zentrale Rolle bei der Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses spielt die systemische medikamentöse Therapie (5). Die Auswahl des Wirkstoffs richtet sich nach der Charakteristik des Tumors, dem Rezeptorstatus, der vorangegangenen Therapie, der Aggressivität der Erkrankung und der Lokalisation der Metastasen (29). Bei positivem Hormonrezeptorstatus

ist die endokrine Behandlung die Therapie der Wahl. Erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmöglichkeiten wird auf eine zytostatische Therapie umgestellt (9).

Bei HER2/*neu*-positiven Patienten wird die Behandlung mit anti-HER2/*neu*-Therapien in den nationalen Leitlinien empfohlen (5, 9, 29). In der Erstlinientherapie wird insbesondere Trastuzumab als Monotherapie oder als Kombinationstherapie z. B. mit Pertuzumab, Docetaxel oder Paclitaxel eingesetzt (29). Zur Zweit- und Drittlinientherapie können für HER2/*neu*-positive Patienten auch Kombinationstherapien unter der Verwendung von weiteren Zytostatika verabreicht werden (29).

Demzufolge ist der alleinige Einsatz von Chemotherapeutika für Patienten mit positivem Hormonrezeptor- oder HER2/*neu*-Status erst nach Versagen der endokrinen Therapie, respektive der anti-HER2/*neu*-gerichteten Therapie indiziert. Zudem kommen Patienten mit HER2/*neu*-negativem Rezeptorstatus, mit fortgeschrittener, organgefährdender Metastasierung oder bei Vorliegen einer sehr hohen Progressionsdynamik, bei denen schnell eine Remission erzielt werden soll, für eine Chemotherapie in Frage (5, 8, 9, 29, 30). Die Erstlinienbehandlung im Rahmen einer palliativen Monochemotherapie bei HER2/*neu*-negativen Patienten besteht vor allem aus Anthrazyklinen und Taxanen (Oxford Level 1b, AGO Empfehlungsgrad A, GoR++) (29).

Nach Ausschöpfung der anthrazyklin- und taxanhaltigen Therapieregime können weitere Chemotherapeutika eingesetzt werden (9). Derzeit existiert kein Goldstandard für die Behandlung von Patienten, die bereits mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt wurden. In den Leitlinien werden neben Anthrazyklinen und Taxanen insbesondere Capecitabin und Vinorelbin zur Behandlung dieser Patienten empfohlen (5, 9, 29, 30). Auch Eribulin wird von den aktuellen nationalen Leitlinien zur palliativen Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Brustkrebs, die bereits mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt wurden, empfohlen (5, 29).

Grundsätzlich können Chemotherapeutika zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses als Mono- oder Kombinationstherapie verabreicht werden.

Die nationalen Leitlinien für die Behandlung des Brustkrebses nennen Kombinationstherapien zwar als Therapiemöglichkeit in bestimmten Fällen (z. B. symptomatische und lebensbedrohliche Metastasen oder schnelles bzw. aggressives Tumorwachstum mit ausgeprägten Beschwerden), empfehlen jedoch keinen grundsätzlichen Einsatz von Kombinationstherapien, da bislang kein Überlebensvorteil beim Einsatz von Kombinationstherapien im Vergleich zur sequentiellen Gabe der Einzelsubstanzen gezeigt werden konnte (5, 9, 29, 30). Vielmehr sollten aufgrund der geringeren Toxizität und der damit verbundenen besseren Verträglichkeit vorrangig Chemotherapeutika in Monotherapie eingesetzt werden (9, 30). Demzufolge weisen Kombinationstherapien einen ungünstigen therapeutischen Index auf, der als Maß für die Sicherheit eines Medikaments, neben Effektivität auch Toxizität und Lebensqualität berücksichtigt (29).

Zusammenfassend lässt sich demnach aus den nationalen Leitlinien keine Empfehlung für eine bestimmte Chemotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses in der Zweitlinientherapie und weiteren Therapielinien ableiten.

Die Zielpopulation von Halaven[®] (Eribulin) wird entsprechend des ab dem 27.06.2014 zugelassenen Anwendungsgebietes wie folgt definiert: Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten (31).

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.

Die Therapie für Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die bereits mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt wurden, erfolgt unter palliativer Zielsetzung (siehe Abschnitt 3.2.1) (9, 32, 33):

- Verlängerung des Gesamtüberlebens
- Tumorbedingte Symptomkontrolle (Behandlung von Schmerzen und anderen Beschwerden)
- Verbesserung der Lebensqualität

Therapieoptionen

Wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, gibt es keinen Goldstandard für die **medikamentöse Therapie** von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt wurden (30). In den deutschen Leitlinien werden verschiedene Chemotherapeutika zur Behandlung der relevanten Zielpopulation genannt. Insbesondere werden Wirkstoffe aus der Gruppe der Anthrazykline und Taxane sowie die Wirkstoffe Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin von den deutschen Leitlinien empfohlen (9, 29, 30, 34).

In einer systematischen Literaturrecherche konnte keine Evidenz für die eindeutige Überlegenheit in Bezug auf progressionsfreies Überleben und Lebensqualität einer Monochemotherapie im Vergleich zu anderen Therapien in der Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt wurden, identifiziert werden. Einzig Eribulin zeigte eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (35-42).

Die oben genannte systematische Recherche nach systematischen Reviews und Meta-Analysen wurde am 2. Februar 2014 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library durchgeführt. Von den insgesamt 369 nach Titel und Abstract selektierten Treffern wurden elf Studien im Volltext gesichtet und davon acht Literaturstellen eingeschlossen (siehe Abschnitt 3.2.6). Bei zwei der ausgeschlossenen Literaturstellen handelt es sich nicht um systematische Reviews (Saji et al., 2013 (43) und Mohan et al., 2013 (44)). Eine Publikation beschreibt ausschließlich ein Chemotherapeutikum (Zagouri et al., 2013 (45)). Nur in einer der acht eingeschlossenen Literaturstellen, einem systematischen Review, wurde ein Hinweis auf eine signifikante Verbesserung der Krankheitskontrollrate für Capecitabin und Vinorelbin im Vergleich zu einer Monotherapie mit Gemcitabin bzw. liposomalem Doxorubicin gezeigt (39). Jedoch konnten keine signifikanten Ergebnisse im Hinblick auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden (39).

In Rahmen der Leitlinienrecherche (siehe Abschnitt 3.2.1) konnte in den nationalen Leitlinien kein Hinweis auf eine **nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeit** für Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelten wurden, identifiziert werden.

Ableitung des therapeutischen Bedarfs

Wie oben erläutert, besteht ein therapeutischer Bedarf für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, da derzeit mit Ausnahme von Eribulin keine effektiven Therapieoptionen existieren, die nachgewiesen zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens in dieser Patientengruppe führen. Insbesondere bei Patienten, die bereits vorbehandelt wurden, besteht der Bedarf für neue Therapieoptionen, die zu einer Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte, wie die Verlängerung des Gesamtüberlebens, führen (35).

Während einer Anthrazyklin- oder Taxan-Behandlung kommt es häufig zu einer Progression aufgrund einer Resistenzentwicklung gegenüber Anthrazyklinen und Taxanen. Da Anthrazykline und Taxane zunehmend in der Behandlung des Brustkrebses in Frühstadien eingesetzt werden, steigt die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung im weiteren Therapieverlauf. Insbesondere bei rezidivierendem Brustkrebs ist die Wirksamkeit der Anthrazykline und Taxane demnach zunehmend eingeschränkt (37, 40). Zudem werden auch ohne Vorbehandlungen Resistenzentwicklungen gegenüber Anthrazyklinen und Taxanen beobachtet (46, 47). Aufgrund dieser Resistenzentwicklung ergibt sich ein therapeutischer Bedarf für weitere Therapieoptionen (48).

Ein weiteres Problem bei der Behandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen ist das Auftreten toxischer Wirkungen der beiden Substanzen. Diese Toxizitäten führen dazu, dass Anthrazykline und Taxane zunächst nicht mehr eingesetzt werden können. Die jeweilige toxische Wirkung kann akut und dosisunabhängig oder chronisch dosisabhängig (kumulativ)

auftreten. Im Falle der Kardiotoxizität durch Anthrazykline kommt beides vor. Aus dieser Toxizität ergibt sich ein therapeutischer Bedarf für weitere Therapieoptionen (49-51).

Chemotherapie mit Eribulin

Der zuvor dargestellte therapeutische Bedarf kann durch Eribulin als derzeit einzige Monochemotherapie mit einem signifikanten Einfluss im Sinne einer klinisch relevanten Verlängerung des Überlebens als herausragendem Therapieziel gedeckt werden (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.3.2.1.1). Durch den einzigartigen Wirkmechanismus (siehe Modul 2 Abschnitt 2.1.2.) profitieren von Eribulin auch Patientinnen, die auf andere Therapien, wie Anthrazykline und Taxane, nicht mehr ansprechen.

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.

In Deutschland ist Brustkrebs mit ca. 70.000 jährlichen Neuerkrankungen die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Etwa jede achte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (52).

Prävalenz

Das Robert Koch-Institut (RKI) berichtet 5-Jahres-Prävalenzen (Anzahl der lebenden Patienten, die innerhalb der letzten 5 Jahre neu erkrankt sind) für Brustkrebs in Deutschland. Diese Angaben basieren auf Daten der epidemiologischen Krebsregister der Bundesländer. Im Rahmen des Bundeskrebsregister-Datengesetzes melden die Krebsregister ihre Daten an das RKI. Für das Jahr 2010 liegt der geschätzte Erfassungsgrad der Daten aus neun Bundesländern bei über 90 %. Dadurch bilden die Daten des RKI epidemiologische Informationen von über ca. 50 Millionen Einwohnern ab (52). Brustkrebs wird entsprechend der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD) Kodierung ICD-10 unter C 50 kodiert (53).

Die vom RKI berichtete 5-Jahres-Prävalenz für Brustkrebs für 2010 beträgt 307.800 für Frauen und 2.300 für Männer (52). Altersspezifische Prävalenzen von Brustkrebs werden vom RKI bis zum Jahr 2004 berichtet (Tabelle 3-3) (53).

Tabelle 3-3: Prävalenzen nach Altersgruppen, Zahl der Erkrankten und prozentualer Bevölkerungsanteil, Deutschland 2004

Alter in Jahren	1-Jahres-Prävalenz		2-Jahres-Prävalenz		3-Jahres-Prävalenz		5-Jahres-Prävalenz		10-Jahres-Prävalenz	
	Anzahl	%-Anteil	Anzahl	%-Anteil	Anzahl	%-Anteil	Anzahl	%-Anteil	Anzahl	%-Anteil
0 – 39	2.700	<0,1	4.900	<0,1	6.800	<0,1	9.600	<0,1	13.200	<0,1
40 – 49	8.500	0,1	16.000	0,2	22.600	0,4	33.000	0,5	46.800	0,7
50 – 59	12.300	0,2	23.400	0,5	33.500	0,7	51.200	1,0	81.900	1,6
60 – 69	15.700	0,3	30.200	0,6	43.500	0,8	66.900	1,2	109.100	2,0
70 – 79	9.800	0,3	19.100	0,5	28.100	0,7	45.000	1,2	79.100	2,1
80+	6.100	0,2	12.200	0,5	18.300	0,7	30.200	1,2	56.400	2,2
Gesamt	55.000	0,1	105.800	0,3	152.800	0,4	235.800	0,6	386.500	0,9

Quelle: Robert Koch-Institut (53)

Eine Limitation der Angaben der Prävalenz des Brustkrebses nach Altersgruppen des RKI liegt darin, dass die Daten nur bis zum Jahr 2004 erhoben wurden. Zwischen 2005 und 2008 wurde jedoch ein bundesweites Mammographie-Screening für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren in Deutschland eingeführt. Dem zufolge wurde eine zunehmende Anzahl an Erkrankungsfällen, insbesondere in frühen Erkrankungsstadien, diagnostiziert. Daraus resultiert ein sprunghafter Anstieg der Erkrankungsraten, insbesondere bei frühen Stadien des Brustkrebses (7, 53). Dieser Anstieg spiegelt jedoch keinen tatsächlichen Anstieg an Erkrankten wider, sondern ausschließlich die zunehmende Anzahl an diagnostizierten Erkrankungsfällen. Die Angaben des RKI zur Prävalenz von Brustkrebs in Deutschland treffen daher im aktuellen Versorgungssetting nicht mehr zu. Aufgrund dessen wird angenommen, dass die vom RKI berichtete Prävalenz des Brustkrebses eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz darstellt. Bei der Berechnung der Zielpopulation wird daher kein Bezug auf die vom RKI berichtete Prävalenz des Brustkrebses genommen.

Inzidenz

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) berichtet die altersspezifische Inzidenz von Brustkrebs für Deutschland für die Jahre 2003 bis 2011 (3). Die Daten basieren auf regionalen epidemiologischen Krebsregistern, die jährlich in Rahmen des Bundeskrebsregister-Datengesetzes Brustkrebsfälle melden (54).

Die neuesten Schätzungen des RKI an Brustkrebsneuerkrankungen für das Jahr 2014 belaufen sich auf 75.200 Frauen und 600 Männer (52). Nach Angaben des GEKID lag die Anzahl der Brustkrebs-Neuerkrankungen im Jahr 2010 bei 68.710 Frauen und 560 Männern. Der Anteil an neuerkrankten Männern entspricht demnach weniger als 1 % und ist somit für die nachfolgende Ermittlung der Zielpopulation vernachlässigbar (3). Die folgenden Ausführungen und Berechnungen zu den Inzidenzraten erfolgen daher auf Basis der Anzahl

an neuerkrankten Frauen. Wie die Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz des Tumorregisters München in [Abbildung 1](#), zeigt sind am häufigsten Frauen im Alter zwischen 60 und 69 Jahren betroffen ([23](#)).

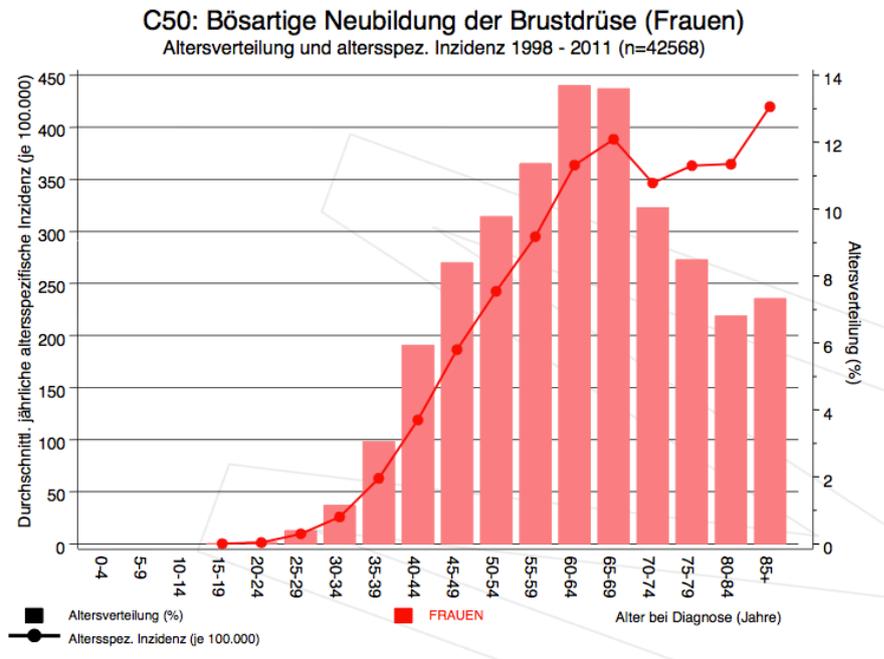


Abbildung 1: Altersverteilung der Inzidenz für Frauen mit Brustkrebs zwischen den Jahren 1998 und 2011

Quelle: Tumorregister München ([23](#))

Die vom GEKID geschätzte altersspezifische Inzidenz für Brustkrebsneuerkrankungen bei Frauen in Deutschland im Zeitraum von 2003 bis 2011 ist in [Tabelle 3-4](#) dargestellt.

Tabelle 3-4: Geschätzte altersspezifische Inzidenz für Frauen in Deutschland von 2003 bis 2011

Altersgruppe	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
0-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10-14	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15-19	0	2	2	2	9	4	2	4	2
20-24	20	26	28	44	33	35	26	37	48
25-29	188	216	223	234	222	238	241	227	256
30-34	705	670	691	612	672	660	656	633	736
35-39	1.862	1.869	1.837	1.813	1.726	1.704	1.699	1.559	1.441
40-44	3.425	3.802	3.883	3.868	3.859	3.908	3.850	3.875	3.548

45-49	4.970	5.104	5.244	5.485	5.873	6.146	6.200	6.287	6.187
50-54	5.732	5.804	5.922	6.040	6.368	7.246	7.769	7.565	7.628
55-59	6.098	5.981	6.227	6.780	7.126	8.190	8.202	7.602	7.065
60-64	8.823	8.368	8.120	7.619	7.681	8.766	8.717	7.857	8.069
65-69	7.970	8.512	9.065	9.980	10.938	12.246	11.357	9.606	8.236
70-74	5.655	5.845	6.248	6.702	7.090	7.846	8.114	8.212	8.033
75-79	5.635	5.548	5.876	5.510	5.613	5.615	5.988	6.076	6.463
80-84	4.337	4.727	5.017	4.964	4.948	4.917	4.910	4.792	4.654
85+	3.424	3.540	3.982	4.444	4.661	4.956	5.094	5.279	5.116
Gesamt	58.842	60.014	62.366	64.098	66.819	72.477	72.825	69.611	67.482

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (3)

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.

Änderungen der Prävalenz

Im Zeitraum von 1990 bis 2004 nahm die 5-Jahres-Prävalenz über alle Altersgruppen gesehen um 37 %, die 10-Jahres-Prävalenz um etwa 44 % zu. Der Anstieg in der Altersgruppe mit der höchsten Inzidenzrate, der 60- bis 69-jährigen Frauen, lag für die 5-Jahres-Prävalenz bei 55 % sowie für die 10-Jahres-Prävalenz bei 66 % (53). Bei der Projektion der vorhandenen Daten bis 2004 ins Jahr 2010 geht das RKI von einer konstanten bis leicht ansteigenden Brustkrebs-Prävalenz für Frauen aus. Für die Altersgruppe 60-69 Jahre wird eine sinkende Prävalenz projiziert. Auch hier sei wieder darauf hingewiesen, dass die Daten vor Einführung des Mammographie-Screenings erhoben wurden und daher als nicht zutreffend für das gegenwärtige Versorgungssetting gesehen werden. Es ist davon auszugehen, dass mit diesem Ansatz die Prävalenz insbesondere der frühen Formen des Brustkrebses unterschätzt wird.

Da jedoch keine weiteren Informationen über die zu erwartenden Änderungen der Prävalenz des Brustkrebses in den nächsten fünf Jahren identifiziert werden konnten, wird die Entwicklung der Prävalenz im Folgenden auf Basis der 5- und 10-Jahres-Prävalenz des RKI dargestellt.

Die Vorausberechnung der Bevölkerungsentwicklung für Deutschland in den nächsten 5 Jahren stützt sich auf die Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (55). Dabei wurden die Ergebnisse der Variante 2-W2 der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung verwendet. Variante 2-W2 stützt sich auf eine annähernd konstante Geburtenhäufigkeit von 1,4 Kindern je Frau, einen starken Anstieg der

Lebenserwartung neugeborener Jungen und Mädchen und einem positiven Wanderungssaldo von 200.000 Menschen ab 2020. Diese Methode wurde gewählt um konsistent mit der Schätzung des RKI zu sein, dessen Schätzung der Inzidenz des Brustkrebses für das Jahr 2010 ebenfalls auf Variante 2-W2 der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes basiert. In [Tabelle 3-5](#) wird die zu erwartende 5-Jahres-Prävalenz (0,6 %) und 10-Jahres-Prävalenz (0,9 %) für den Zeitraum 2015 bis 2019 bezogen auf Deutschland dargestellt ([53](#)).

Tabelle 3-5: Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz und der 10-Jahres-Prävalenz im Zeitraum zwischen 2015 und 2019

Jahr	Anzahl Frauen in 1.000 (55)	5-Jahres-Prävalenz, Anzahl (53)	10-Jahres-Prävalenz, Anzahl (53)
2015	41.216	247.296	370.944
2016	41.170	247.020	370.530
2017	41.128	246.768	370.152
2018	41.088	246.528	369.792
2019	41.052	246.312	369.468

Quelle: Statistisches Bundesamt ([55](#)); Robert Koch-Institut ([53](#))

Änderungen der Inzidenz

Die altersstandardisierte Inzidenz ist bei Frauen im Zeitraum von 1980 bis 2004 um ca. 50 % gestiegen ([53](#)). Ein Grund für den Anstieg seit 2005 ist, dass durch das bundesweit eingeführte Mammographie-Screening eine zunehmende Anzahl an Erkrankungsfällen identifiziert wird. Wie bereits zuvor erläutert, ergibt sich daraus ein Anstieg der Inzidenzraten ([7](#), [53](#)). In [Tabelle 3-6](#) und in [Abbildung 2](#) sind die altersspezifischen Inzidenzraten pro 100.000 Frauen in Deutschland für die Jahre 2003 bis 2011 dargestellt.

Tabelle 3-6: Geschätzte altersspezifische Inzidenzraten (pro 100.000) für Frauen in Deutschland von 2003 bis 2011

Altersgruppe	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
0-4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5-9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10-14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15-19	0,00	0,09	0,09	0,09	0,38	0,20	0,10	0,21	0,11
20-24	0,82	1,09	1,18	1,83	1,37	1,46	1,09	1,53	1,99
25-29	8,16	9,31	9,42	9,69	9,10	9,68	9,79	9,30	10,49
30-34	24,64	25,02	27,36	25,43	28,74	28,43	28,19	26,79	30,49
35-39	53,43	54,70	55,37	56,79	56,78	59,64	63,65	61,95	59,93

40-44	101,95	110,50	111,29	110,26	110,10	112,64	113,37	117,50	111,60
45-49	169,36	170,26	170,41	173,25	180,50	183,92	181,52	181,63	177,63
50-54	210,05	209,07	211,44	213,69	222,42	249,23	262,04	248,72	243,65
55-59	274,78	267,68	265,54	271,07	272,90	305,18	300,82	276,42	254,47
60-64	311,38	308,34	323,62	333,94	353,16	406,62	401,95	345,18	332,20
65-69	316,58	320,20	328,34	353,22	389,51	449,73	436,15	399,44	376,90
70-74	287,86	297,92	309,67	318,27	319,09	331,94	325,00	316,32	302,09
75-79	308,41	303,95	323,00	305,48	315,34	321,14	342,03	336,50	342,02
80-84	309,60	319,29	334,68	334,39	337,01	335,79	334,79	326,66	318,61
85+	319,00	335,71	360,48	375,60	371,43	378,72	376,84	377,99	355,01
Rohe Rate	140,53	143,37	148,92	153,16	160,02	174,20	175,54	167,85	162,83

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (3)

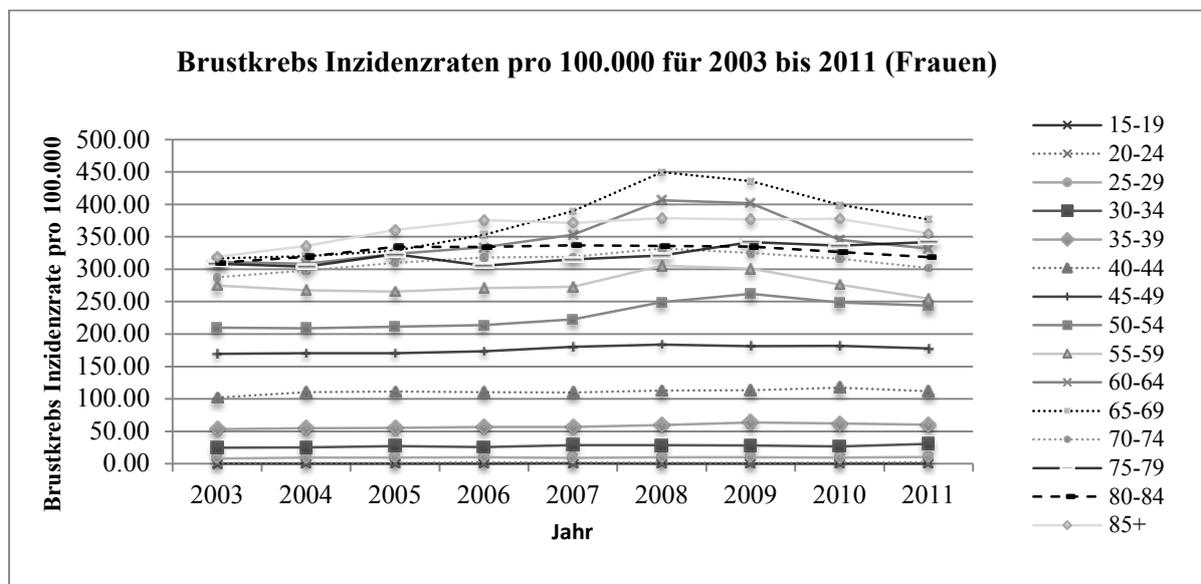


Abbildung 2: Geschätzte altersspezifische Inzidenzraten (pro 100.000) für Frauen in Deutschland von 2003 bis 2011

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (3)

In [Abbildung 2](#) zeigt sich, dass ab dem Jahr 2008 zunächst die Inzidenzrate für Frauen im Alter von 50-69 gestiegen ist. Die Inzidenzraten in den anderen Altersgruppen sind dagegen weitestgehend konstant geblieben. In den Jahren 2009 und 2010 zeigt sich jedoch wieder eine Abnahme der Inzidenzraten mit einer Annäherung auf das Niveau vor Einführung des Mammographie-Screenings. Nachdem sich im dargestellten Zeitraum kein gleichgerichteter Trend abzeichnet, ist eine Extrapolation der Inzidenzraten über 2011 hinaus als nicht sinnvoll zu erachten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden *Tabelle 3-7* 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 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Halaven [®] (Eribulin)	6.020 – 8.874	5.147 – 7.587
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

Begründen Sie die Angaben in *Tabelle 3-7* 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.

Wie unter 3.2.1. dargestellt, umfasst die Zielpopulation im ab dem 27.06.2014 zugelassenen Anwendungsgebiet von Halaven[®] (Eribulin) Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten (31).

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgt demnach in zwei Schritten. Zunächst wird die Anzahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ermittelt. Anschließend wird auf dieser Basis die Anzahl der Patienten abgeschätzt, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist und die eine

anthrazyklin- und taxanhaltige Vortherapie erhalten hatten, entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung.

1. Anzahl an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs können anhand der Union internationale contre le cancer (UICC)-Stadieneinteilung ermittelt werden. Die Zielpopulation von Eribulin umfasst die Stadien IIIB bis IV (56).

Die Krebsregister Baden-Württemberg und Schleswig-Holstein berichten aktuelle Daten für die Jahre 2008 und 2009 zu Brustkrebsfällen bei Frauen nach UICC-Stadieneinteilung (Tabelle 3-8). Für das Diagnosejahr 2008 wurden dem Krebsregister Schleswig-Holstein insgesamt 3.024 Brustkrebs-Neuerkrankungen (Männer und Frauen) gemeldet (57).

Der Bericht des Krebsregisters Baden-Württemberg basiert auf dem Diagnosejahr 2009 und bezieht sich ausschließlich auf Tumorzentren und Onkologische Schwerpunktpraxen, die in die Meldepflicht eingezogen wurden. Im Jahr 2009 wurden dem Krebsregister Baden-Württemberg insgesamt 4.621 Brustkrebs-Neuerkrankungen (Männer und Frauen) gemeldet (58).

Tabelle 3-8: Brustkrebsfälle nach Stadieneinteilung (UICC) für Frauen

Stadieneinteilung (UICC)	Krebsregister Baden-Württemberg (Bezugsjahr 2009)	Krebsregister Schleswig-Holstein (Bezugsjahr 2008)
Anzahl (n) Patientinnen mit Angaben zur Stadieneinteilung	3.657 ^a	2.370 ^b
0 (n (%))	K. A.	8 (0,3)
I (n (%))	1.491 (40)	1.059 (45)
I A (n (%))	30 (0,8)	K. A.
II (n (%))	1.456 (39)	818 (35)
II A (n (%))	1.033 (28)	K. A.
II B (n (%))	423 (11)	K. A.
III (n (%))	484 (13)	326 (14)
III A (n (%))	272 (7)	K. A.
III B (n (%))	80 (2)	K. A.
III C (n (%))	132 (4)	K. A.
IV (n (%))	226 (6)	159 (7)
Abkürzungen: K.A.: keine Angabe; UICC: Union internationale contre le cancer.		

Quellen: Krebsregister Schleswig-Holstein (57) und Krebsregister Baden-Württemberg (58)

^a N: 4.587 gemeldete Frauen mit Brustkrebs, n: 930 keine Angaben zur Stadieneinteilung

^b N: 2.722 Frauen mit Brustkrebs, n: 352 keine Angaben zur Stadieneinteilung

Das Krebsregister Baden-Württemberg befindet sich derzeit in der Aufbauphase und wird noch nicht als vollständig und flächendeckend gesehen. Die Autoren des Jahresberichts zum Krebsregister Baden-Württemberg weisen deshalb darauf hin, dass die Daten mit Vorsicht interpretiert werden sollten (58). Zur Berechnung der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs wird im Weiteren deshalb der Anteil basierend auf dem Krebsregister Schleswig-Holstein zugrunde gelegt. Hierbei ist als Limitation zur Übertragbarkeit der Daten auf ganz Deutschland zu berücksichtigen, dass sich die Daten nur auf ein Bundesland beziehen. Für ganz Deutschland repräsentative Daten konnten jedoch nicht identifiziert werden.

Basierend auf den Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein ergibt sich ein prozentualer Anteil an Patienten in Stadium III und IV von 20,5 % $[(326+159)/2.370]$. Das Krebsregister berichtet keine weitere Unterteilung der Untergruppen der Stadien (z. B. IIIA, IIIB; IIIC). Deshalb wird zur weiteren Berechnung der Anteil an Patienten in Stadium III und IV zugrunde gelegt.

2. Anzahl an Patienten, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten

Informationen zur Anzahl vorangegangener Chemotherapien werden in der Erhebung der AGO Organkommission Mamma berichtet (59). In dieser Erhebung werden seit 2004 Zentrumsdaten und die Dokumentation der Behandlungsverläufe analysiert. Aus insgesamt 1.966 Abteilungen und Praxen wurden im Jahr 2012 159 Kliniken und 132 Schwerpunktpraxen mit mindestens 30 Patientinnen in Behandlung ausgewählt. Als Stichprobe resultieren daraus 1.513 Patientinnen, davon 772 unter (neo-)adjuvanter Therapie und 741 im metastasierten Stadium (59). Aufgrund der relativ kleinen Patientenzahl, auf der die Erhebung basiert, kann keine Repräsentativität sichergestellt werden. Ein Vorteil dieser Erhebung ist, dass sie seit 2004 alle zwei Jahre durchgeführt wird und so Entwicklungen und Tendenzen aufgezeigt werden können.

27,4 % der metastasierten Patienten in der Erhebung der AGO Organkommission Mamma werden in der zweiten Therapielinie behandelt, 16,3 % in der dritten Therapielinie. Es finden sich keine Angaben zu Therapielinien nach der dritten Therapielinie. Insgesamt waren in der Erhebung also 43,7 % der metastasierten Patienten mit mindestens einer Chemotherapie vorbehandelt.

Informationen zum Auftreten einer Progression bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung konnten nicht identifiziert werden. Es wird daher im Folgenden davon ausgegangen, dass der Großteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die mit mindestens einer Chemotherapie vorbehandelt wurden, einen weiteren Progress erfahren und damit durch den Anteil der Patienten die mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung erhalten haben, abgedeckt sind.

Es konnten keine repräsentativen Angaben identifiziert werden, wie häufig Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eine anthrazyklin- und taxanhaltige Vortherapie, entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung, erhalten haben. In der Eribulin-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V des IQWiG vom 30.01.2012 wird davon ausgegangen, dass ca. 50 % der Patienten mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt wurden und damit als relevant für die Zielpopulation von Eribulin gelten (60).

Da sich keine verlässliche Einschätzung treffen lässt, für welchen Anteil an Patienten sowohl die Behandlung in der zweiten Therapielinie als auch die Vortherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen gleichzeitig zutreffen, erfolgt die Berechnung der Zielpopulation auf Basis der Spanne zwischen beiden Anteilen (43,7 % bis 50 %). Die zuvor dargestellten Schritte werden im Folgenden zur Berechnung der Untergrenze der Zielpopulation von Eribulin herangezogen.

Berechnung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Eribulin wird auf Basis der von GEKID und RKI berichteten Inzidenzraten abgeschätzt. Wie zuvor erläutert, beträgt die vom GEKID berichtete Inzidenzrate für Frauen 162,83/100.000 für das Jahr 2011 (3).

Überträgt man diese Inzidenzrate auf die Obergrenze der weiblichen Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2014 (Destatis, Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 2-W2 AG) (55) in Höhe von 41.270.000 Frauen, so ergeben sich 67.200 $[(162,83/100.000) \cdot 41.270.000]$ inzidente Brustkrebs-Fälle für das Jahr 2014. Da keine verlässlichen Daten über einen Trend in der Entwicklung der Inzidenz des Brustkrebses in Deutschland identifiziert werden konnten, unterliegt die Übertragung der Inzidenzrate für das Jahr 2011 auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2014 einer gewissen Unsicherheit, die sich allerdings mangels Daten nicht als Spannen darstellen lassen.

Die neuesten Schätzungen des RKI an Brustkrebsneuerkrankungen für das Jahr 2014 belaufen sich auf 75.200 Frauen und 600 Männer (52). Für die folgende Berechnung werden sowohl die auf Basis der vom GEKID berichteten Inzidenzrate zuvor berechneten Brustkrebs-Fälle als auch die vom RKI berichtete Schätzung an Brustkrebsneuerkrankungen für Frauen

zugrunde gelegt. Daraus ergibt sich eine Spanne zwischen 67.200 und 75.200 inzidenten Brustkrebs-Fällen für das Jahr 2014.

Berechnung der Untergrenze der Zielpopulation

1. Schritt: Der Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs an der Gesamtpopulation beträgt 20,5 %. Demnach sind 13.776 bis 15.416 $[67.200 \cdot 20,5 \% \text{ bis } 75.200 \cdot 20,5 \%]$ der inzidenten Brustkrebsfälle in Deutschland Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

2. Schritt:

Insgesamt werden 43,7 % $[27,4 \% + 16,3 \%]$ der metastasierten Patienten in der zweiten oder dritten Therapielinie behandelt. Bezogen auf die 13.776 bis 15.416 inzidenten Brustkrebsfälle in Deutschland ergeben sich demnach 6.020 bis 6.737 $[13.776 \cdot 43,7 \% \text{ bis } 15.416 \cdot 43,7 \%]$ Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die in der zweiten oder dritten Therapielinie behandelt werden.

Daneben wurden schätzungsweise 50 %, also 6.888 bis 7.708 $[13.776 \cdot 50 \% \text{ bis } 15.416 \cdot 50 \%]$ der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt.

Für Patienten in der zweiten oder in einer späteren Therapielinie, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebskrankung eine weitere Progression eingetreten ist oder die eine anthrazyklin- und taxanhaltige Vortherapie erhalten haben, entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung, entspricht die Untergrenze 6.020 bis 7.708 Patienten.

Nach Berücksichtigung des Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Anteils von 85,5 % (55, 61) liegt die Untergrenze der Zielpopulation von Eribulin demnach bei 5.147 bis 6.590 $[6.020 \cdot 85,5 \% \text{ bis } 7.708 \cdot 85,5 \%]$ Patienten.

Berechnung der Obergrenze der Zielpopulation

Ausgehend von der Letalität des Brustkrebses wird anhand eines zweiten Berechnungsansatzes die Obergrenze der Zielpopulation ermittelt. Im Jahr 2012 starben 17.748 Frauen in Deutschland an Brustkrebs (62). Es wird die Annahme getroffen, dass der Großteil der an Brustkrebs verstorbenen Patienten von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs im Stadium IIIB bis IV betroffen war und demnach zur Zielpopulation von Eribulin zählt (60).

Zudem wird angenommen, dass ca. 50 % dieser Patienten mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt wurden. Demnach ergeben sich 8.874 $[17.748 \cdot 50 \%]$ Patienten mit lokal

fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt wurden.

Von den 17.748 an Brustkrebs verstorbenen Frauen wurden 43,7 %, also 7.756 [17.748*43,7 %] der Patienten in der zweiten oder dritten Therapielinie behandelt.

Insgesamt ergibt sich demnach auf Basis des zweiten Berechnungsansatzes eine Obergrenze von 7.756 bis 8.874 Patienten in der zweiten oder in einer späteren Therapielinie, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist und die eine anthrazyklin- und taxanhaltige Vortherapie erhalten haben, entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung.

Nach Berücksichtigung des GKV-Anteils von 85,5 % liegt die Obergrenze der Patienten in der Zielpopulation von Eribulin bei 6.631 bis 7.587 [7.756*85,5 % bis 8.874*85,5 %].

Ergänzende Abschätzung der Anzahl an Patientinnen „für die eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist“

Im Beratungsgespräch des G-BA zur ZVT vom 11. Juni 2014 (Beratungsanforderung 2014-B-033) führt der G-BA aus, dass in der Behandlung von Patienten mit HER2/*neu*-positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2/*neu*-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist (63).

Der G-BA fügt hinzu dass, sofern angezeigt, für die Behandlung von Patientinnen mit HER2 - positivem Brustkrebs die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Anti-HER2 -Therapie ist, mit

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin (nur bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft.)

oder

- Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft) (63)

Patientinnen, für die eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist, sind von Patientinnen die nicht mehr bzw. erneut mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können nicht eindeutig abgrenzbar. Bei Patienten für die ggf. noch eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt

ist sind die als ZVT definierten Substanzen (Capecitabin, Vinorelbin, Anthrazyklin oder Taxan-haltige Therapie) als Therapieoption nicht ausgeschlossen. Die Abschätzung der Anzahl an Patienten, für die eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist, erfolgt aus diesem Grund ergänzend zur Berechnung der Zielpopulation.

Die Anzahl an Patienten für die ggf. noch eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist, wird im Folgenden zum einen für die Kombination von Lapatinib mit Capecitabin (a) und zum anderen für die Kombination von Lapatinib mit Trastuzumab (b) bestimmt.

a. Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft

1. Schritt: Anzahl der Patientinnen mit HER2/*neu*-positivem metastasierten Mamma-Karzinom

Für den Anteil der Patientinnen mit HER2/*neu*-positivem Rezeptorstatus werden die Daten der AGO Organkommission Mamma und des Tumorregisters München herangezogen. Wie zuvor beschrieben, werden in der Erhebung der AGO Organkommission Mamma seit 2004 Zentrumsdaten sowie die Dokumentation der Behandlungsverläufe analysiert. Von der gesamten Stichprobe befinden sich 741 Patientinnen im metastasierten Stadium. Der Anteil an Patienten mit HER2/*neu*-positivem Rezeptorstatus im metastasierten Stadium im Jahr 2012 beträgt 27,5 % (59).

In der Auswertung des Tumorregisters München werden für die Diagnosejahre 2001-2011 6.284 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom berichtet. Davon weisen 22,4 % einen HER2/*neu*-positiven Rezeptorstatus auf (23).

Für die weitere Berechnung wird daher davon ausgegangen, dass 22,4 % bis 27,5 % der Patientinnen ein HER2/*neu*-positives metastasiertes Mamma-Karzinom aufweisen.

2. Schritt: Anzahl der Patienten mit einer Trastuzumab Behandlung in der metastasierten Situation

Als Erstlinientherapie für das metastasierte Mammakarzinom mit HER2/*neu*-positivem Rezeptorstatus wird überwiegend Trastuzumab entweder als Monotherapie oder Kombinationstherapie empfohlen (5, 9, 29, 64). Daher kann davon ausgegangen werden, dass eine Vielzahl von Patientinnen mit HER2/*neu*-positivem Rezeptorstatus schon in der Erstlinientherapie eine Behandlung mit Trastuzumab erhielten. In der Erhebung der AGO Organkommission Mamma wurden in der ersten bis dritten Therapielinie 58 % bis 84 % der HER2-positiven Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom mit Trastuzumab als Einzeltherapie oder in Kombination mit Lapatinib behandelt (59).

Daher wird in der weiteren Berechnung angenommen, dass 58 % bis 84 % der Patientinnen eine Vorbehandlung mit Trastuzumab erhielten.

3. Schritt: Anzahl der Patientinnen, bei denen nach vorangegangener Therapie, die in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, eine Progression eintritt

Eine genaue Anzahl der Patientinnen, bei denen nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab in der metastasierten Situation eine weitere Progression eintritt, konnte nicht identifiziert werden.

Die zuvor dargestellten Schritte werden im Folgenden zur Berechnung der Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft, herangezogen.

Berechnung der Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft

Wie im Abschnitt 3.2.4 beschrieben, entspricht die Anzahl der Patientinnen im Anwendungsgebiet von Eribulin 6.020 bis 8.874 Patientinnen, bzw. 5.147 bis 7.587 Patientinnen nach Berücksichtigung des GKV-Anteils.

1. Schritt: Der Anteil an Patientinnen mit HER2/*neu*-positivem metastasierten Mamma-Karzinom beträgt 22,4 bis 27,5 %. Demnach weisen 1.348 bis 2.440 [$6.020 \cdot 22,4\%$ bis $8.874 \cdot 27,5\%$] der Patientinnen im Anwendungsgebiet von Eribulin einen HER2/*neu*-positiven Rezeptorstatus auf. Nach Berücksichtigung des GKV-Anteils von 85,5 % liegt die Anzahl der Patientinnen mit einem HER2/*neu*-positiven Rezeptorstatus bei 1.153 bis 2.086 [$1.348 \cdot 85,5\%$ bis $2.440 \cdot 85,5\%$].
2. Schritt: Der Anteil der Patientinnen mit einer Trastuzumab Vorbehandlung in der metastasierten Situation beträgt zwischen 58 und 84 %. Demnach sind unter den HER2/*neu*-positiven, metastasierten Patientinnen 782 bis 2.050 [$1.348 \cdot 58\%$ bis $2.440 \cdot 84\%$] mit Trastuzumab vorbehandelt. Nach Berücksichtigung des GKV-Anteils von 85,5 % beträgt diese Anzahl 669 bis 1.753 [$782 \cdot 85,5\%$ bis $2.050 \cdot 85,5\%$] Patientinnen.

Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft

1. Schritt: Anzahl an Patientinnen mit HER2/*neu*-positivem, Hormonrezeptor-negativen metastasierten Mamma-Karzinom

Für den Anteil der Patientinnen mit HER2/*neu*-positivem, Hormonrezeptor-negativen metastasierten Mamma-Karzinom werden die Daten des Tumorregisters München herangezogen. In der Auswertung des Tumorregisters München werden für die Diagnosejahre 2001-2011 6.284 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen. Davon weisen 7,8 % der Patientinnen einen positiven HER2/*neu*- sowie einen negativen Hormonrezeptorstatus auf (23).

2. Schritt: Anzahl der Patientinnen mit Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie in der metastasierten Situation

In der Erhebung der AGO Organkommission Mamma werden keine Patientinnen berichtet, die eine Kombination von Trastuzumab und eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhielten. Weitere Daten konnten nicht identifiziert werden. Dadurch ergibt sich vermutlich eine Überschätzung der wahren Anzahl an Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft.

Die zuvor dargestellten Schritte werden im Folgenden zur Berechnung der Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft, herangezogen.

Berechnung der Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft

Wie im Abschnitt 3.2.4 beschrieben, entspricht die Anzahl der Patientinnen im Anwendungsgebiet von Eribulin 6.020 bis 8.874 Patientinnen, bzw. 5.147 bis 7.587 Patientinnen nach Berücksichtigung des GKV-Anteils.

Der Anteil an Patientinnen mit HER2/*neu*-positivem, Hormonrezeptor-negativen metastasierten Mamma-Karzinom beträgt 7,8 %. Demnach weisen 470 bis 692 [$6.020 \cdot 7,8\%$ bis $8.874 \cdot 7,8\%$] der Patientinnen in der metastasierten Situation einen positiven HER2/*neu*- sowie einen negativen Hormonrezeptorstatus auf. Nach Berücksichtigung des GKV-Anteils von 85,5 % entspricht dies 402 bis 592 [$470 \cdot 85,5\%$ bis $692 \cdot 85,5\%$] Patientinnen.

Patientinnen für die eine Anti-HER2/*neu* -Therapie angezeigt ist sind von Patientinnen die nicht mehr bzw. erneut mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können nicht eindeutig abgrenzbar. Die Anzahl an GKV-Patientinnen für die ggf. noch eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist entspricht für die Kombination von Lapatinib mit Capecitabin 669 bis 1.753 und für die Kombination von Lapatinib mit Trastuzumab 402 bis 592.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-9](#) 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 3-9: 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
Halaven [®] (Eribulin)	Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	3.860 – 5.690 [5.147*75 % bis 7.587*75 %]
	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.287 – 1.897 [5.147*25 % bis 7.587*25 %]
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-9](#) unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im [Abschnitt 3.2.3](#) angegeben) heran.

Die Angaben für die Subpopulationen in [Tabelle 3-9](#) orientieren sich am Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin. Nach diesem Beschluss lässt sich die Zielpopulation von Eribulin in zwei Subpopulationen abgrenzen ([65](#)):

- Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können
- Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen

Die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, entspricht demnach ca. 75 % der Patientenpopulation.

Die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen, entspricht im Umkehrschluss ca. 25 % der Patientenpopulation.

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.

Zur Informationsbeschaffung von Abschnitt 3.2 wurde letztmals am 11.06.2014 eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Auf den deutschsprachigen Webseiten wurde mit den Begriffen „Brust“ und „Mammakarzinom“ und auf den englischsprachigen Webseiten mit den Begriffen „breast“ und „mammary carcinoma“ gesucht, soweit die Eingabe von Schlagwörtern möglich war. Die orientierende Recherche erstreckte sich auf die folgenden Quellen:

1. Leitliniendatenbanken

- Fachübergreifende Leitlinienanbieter

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (<http://www.akdae.de>)
- Arztbibliothek (<http://www.arztbibliothek.de/>)
- AWMF (<http://www.awmf.org>)
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) (<http://www.aezq.de>)
- Bundesärztekammer (BÄK) (<http://www.bundesaerztekammer.de>)
- Leitlinien.de (<http://www.leitlinien.de>)

- Nationale Versorgungsleitlinien (NVL) (<http://www.versorgungsleitlinien.de>)
- Wissensnetzwerk (<http://www.evidence.de>)
- Internationale Leitlinien-Datenbanken
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<http://www.esmo.org>)
 - Guidelines International Network (GIN) (<http://www.g-i-n.net>)
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<http://www.nccn.org>)
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<http://www.nice.org.uk>)
 - National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov>)
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (<http://www.sign.ac.uk>)
 - Search Standards and Guidelines Evidence (SAGE) (<http://www.cancerview.ca>)
- Fachspezifische Leitlinienanbieter
 - Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) (<http://www.ago-online.de/de/start/>)
 - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (<http://www.dgho.de/gesellschaft>)
 - Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (<http://www.dggg.de>)
 - Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) (<http://www.krebsgesellschaft.de>)
 - Tumorzentrum München (TZM) (<http://www.tumorzentrum-muenchen.de>)
 - Tumorzentrum Erfurt (<http://tumorzentrum-erfurt.de>)

2. Internetseiten

- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (<http://www.dimdi.de>)
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) (<http://www.gekid.de>)
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (<http://www.gbe-bund.de>)

- International Agency for Research on Cancer (http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
- Krebsregister Baden-Württemberg (<http://www.krebsregister-bw.de>)
- Krebsregister Schleswig-Holstein (<http://www.krebsregister-sh.de>)
- Robert Koch-Institut (<http://www.rki.de>)
- Statistisches Bundesamt (<https://www.destatis.de>)

3. Online Literaturdatenbanken

- MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
- EMBASE (<http://www.elsevier.com/online-tools/embase>)
- Cochrane Library (<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>)

Zudem wurde für Abschnitt [3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation](#) eine bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library durchgeführt. Ziel der bibliographischen Recherche war es, Evidenz zur Effektivität von einzelnen Behandlungsoptionen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist und deren Vortherapien ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben sollen, entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten, zu ermitteln.

Die systematische Recherche erfolgte am 2. Februar 2014 anhand einer Freitextsuche von Schlagwörtern und deren Verknüpfung mit AND/OR-Operatoren. Es wurden bei der Recherche selbst keine Einschränkungen vorgenommen, jedoch wurden im Rahmen der Selektion die im Jahr 2004 oder früher publizierten Literaturstellen aufgrund mangelnder Aktualität ausgeschlossen. Die Suchbegriffe, deren Kombinationen sowie die Anzahl an Treffern in den drei Datenbanken sind in [Tabelle 3-10](#) bis [Tabelle 3-12](#) dargestellt. Im Rahmen der Selektion wurden Titel und Zusammenfassung der identifizierten Literaturstellen von zwei Reviewern unabhängig voneinander gesichtet und ggf. ausgeschlossen. Abweichungen wurden diskutiert und im Konsens gelöst. Ausgeschlossen wurden Literaturstellen, bei denen die unten dargestellten Einschlussgründe nicht zutreffen. Anschließend wurden die Volltexte der eingeschlossenen Literaturstellen gesichtet sowie die Angaben zur Effektivität der untersuchten Behandlungsoptionen zusammengefasst.

Die in den drei Datenbanken identifizierten 580 Treffer wurden in das Literaturverwaltungsprogramm Endnote X7 importiert. Nach der Bereinigung von Duplikaten

verblieben 369 Treffer. Nach Sichtung der Titel und Zusammenfassungen wurden 358 Literaturstellen ausgeschlossen. Ebenfalls wurden im Anschluss noch drei weitere Literaturstellen ausgeschlossen. Bei zwei der ausgeschlossenen Literaturstellen handelt es sich nicht um systematische Reviews (Saji et al., 2013 (43) und Mohan et al., 2013 (44)). Eine Literaturstelle untersucht ausschließlich ein Chemotherapeutikum (Zagouri et al., 2013 (45)) und wurde deshalb ebenfalls ausgeschlossen. Anhand der Selektion wurden demnach acht Treffer eingeschlossen und anschließend im Volltext gesichtet (Abbildung 3). Durch die Sichtung im Volltext wurde keine der Literaturstellen ausgeschlossen. Die Angaben zur Effektivität der untersuchten Behandlungsoptionen der acht eingeschlossenen Literaturstellen sind in Tabelle 3-13 zusammengefasst.

In den eingeschlossenen Literaturstellen konnte keine Evidenz für die eindeutige Überlegenheit in Bezug auf progressionsfreies Überleben und Lebensqualität einer Monochemotherapie im Vergleich zu anderen Therapien in der Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenen oder metastasiertem Brustkrebs, die mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt wurden, identifiziert werden (Tabelle 3-13). Einzig Eribulin zeigte eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (41).

Tabelle 3-10: Suchsyntax der bibliographischen Literaturrecherche in MEDLINE

Nr.	Schlagwort	Anzahl Treffer
#5	#1 AND #4	221
#4	#2 OR #3	2.159.453
#3	'meta-analysis'/exp OR 'meta-analysis' AND [medline]/lim	70.208
#2	'review'/exp OR 'review' AND [medline]/lim	2.134.823
#1		680
	#1.10 #1.2 AND #1.3 AND #1.7 AND #1.9	680
	#1.9 #1.1 AND #1.8	68.601
	#1.8 metasta* OR advanc* AND [medline]/lim	941.133
	#1.7 #1.4 OR #1.5 OR #1.6	1.418.856
	#1.6 resistant AND [medline]/lim	271.639
	#1.5 previous* AND [medline]/lim	1.138.258
	#1.4 pretreated AND [medline]/lim	44.318
	#1.3 taxane* AND [medline]/lim	9.150
	#1.2 'anthracycline'/exp OR anthracycline* AND [medline]/lim	124.386
	#1.1 'breast neoplasms'/exp AND [medline]/lim	242.183

Tabelle 3-11: Suchsyntax der bibliographischen Literaturrecherche in EMBASE

Nr.	Schlagwort	Anzahl Treffer
#5	#1 AND #4	290
#4	#2 OR #3	1.928.355
#3	'meta-analysis'/exp OR 'meta-analysis' AND [embase]/lim	86.845
#2	'review'/exp OR 'review' AND [embase]/lim	1.895.815
#1		1.010
#1.10	#1.2 AND #1.3 AND #1.7 AND #1.9	1.010
#1.9	#1.1 AND #1.8	84.375
#1.8	metasta* OR advanc* AND [embase]/lim	984.148
#1.7	#1.4 OR #1.5 OR #1.6	1.576.485
#1.6	resistant AND [embase]/lim	300.450
#1.5	previous* AND [embase]/lim	1.268.325
#1.4	pretreated AND [embase]/lim	50.132
#1.3	taxane* AND [embase]/lim	14.089
#1.2	'anthracycline'/exp OR anthracycline* AND [embase]/lim	161.785
#1.1	'breast neoplasms'/exp AND [embase]/lim	276.136

Tabelle 3-12: Suchsyntax der bibliographischen Literaturrecherche in der Cochrane Library

Nr.	Schlagwort	Anzahl Treffer
#1	breast neoplasms	9.140
#2	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	7.961
#3	metasta* or advanc*	36.591
#4	#1 or #2	9.140
#5	#4 and #3	3.617
#6	pretreated	1.532
#7	previous* treated	18.642
#8	resistant	8.719
#9	#6 or #7 or #8	27.452
#10	anthracycline*	986
#11	taxane*	523

#12	#10 and #11	213
#13	#5 and #9 and #12	67
#14	MeSH descriptor: [Review] explode all trees	47
#15	review	74.236
#16	MeSH descriptor: [Meta-Analysis] explode all trees	149
#17	meta-analysis	26.147
#18	#14 or #15 or #16 or #17	76.039
#19	#13 and #18	40

In die bibliographische Recherche eingeschlossen wurden systematische Reviews und Meta-Analysen, die

- sich auf Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs beziehen, bei denen nach Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist und deren Vortherapien ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben sollen, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten
- mehr als eine Monochemotherapie einschließen (Rationale der bibliographischen Recherche ist die Feststellung der Effektivität verschiedener Monochemotherapien im Vergleich zueinander)
- die Methodik der systematischen Literaturrecherche adäquat und nachvollziehbar darstellen
- im Zeitraum zwischen 2005 und 2014 publiziert wurden und somit das aktuelle Versorgungsgeschehen abbilden.

Literaturstellen, die nicht den oben genannten Einschlusskriterien entsprechen, wurden ausgeschlossen.

Die Ergebnisse der bibliographischen Recherche sind in dem nachfolgenden Flow Chart ([Abbildung 3](#)) zusammenfassend dargestellt.

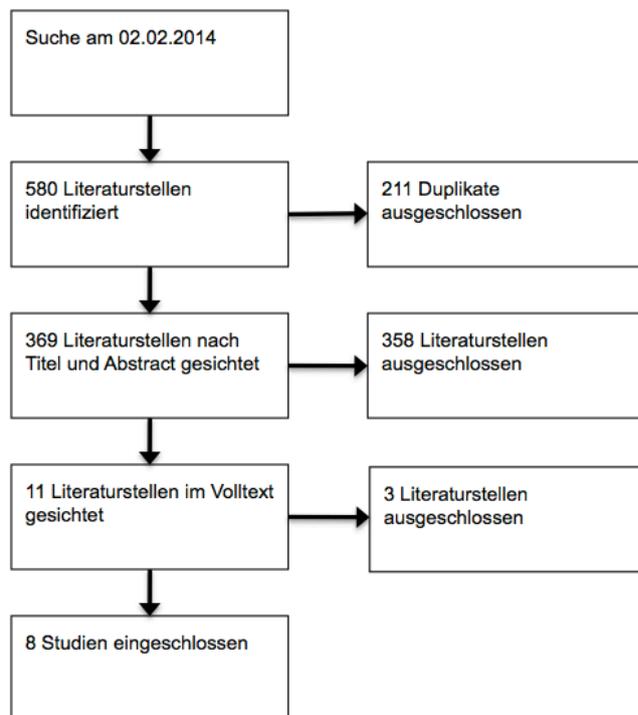


Abbildung 3: Flow Chart der bibliographischen Literaturrecherche zur Effektivität einzelner Therapieoptionen im relevanten Anwendungsgebiet

In [Tabelle 3-13](#) sind die Angaben der acht im Volltext eingeschlossenen Publikationen zur Effektivität der untersuchten Behandlungsoptionen aufgezeigt ([35-37](#), [39-42](#)).

Tabelle 3-13: Angaben zur Effektivität einzelner Therapieoptionen in anhand einer bibliographischen Literatursuche identifizierten systematischen Reviews und Meta-Analysen

Literaturstelle	Angaben zur Effektivität der untersuchten Behandlungsoptionen
Jassem et al., 2009 (35)	Kein RCT konnte signifikante Unterschiede zwischen den Therapieregimen bezüglich des Gesamtüberlebens zeigen. Die Qualität und Quantität der verfügbaren Evidenz zur Effektivität von bestimmten Chemotherapien bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs, die mit Anthrazyklinen oder Taxanen vorbehandelt wurden, ist sehr limitiert.
Kümler et al., 2013 (36)	Topotecan scheint nicht effektiv in der Behandlung von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs zu sein. Irinotecan scheint effektiv zu sein bei manchen Patienten, die mit Anthrazyklinen oder Taxanen vorbehandelt wurden.
Moreno-Aspitia et al., 2009a (38)	Capecitabin, Gemcitabin, nab-Paclitaxel und Ixabepilone haben Effektivität in der Behandlung von Patienten, die mit Anthrazyklinen oder Taxanen vorbehandelt wurden, gezeigt.
Moreno-Aspitia et al., 2009b (37)	Kein einzelnes Regime scheint optimal zu sein für die Behandlung von Patienten mit bestehendem oder rezidivierendem HER2/neu-negativem Brustkrebs [...]. Der aktuelle Behandlungsstandard für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem

	<p>Brustkrebs, die eine Zweitlinien- oder Drittlinientherapie benötigen, scheint Capecitabin alleine oder eventuell in Kombination mit Ixabepilon zu sein.</p> <p>Lapatinib in Kombination mit Capecitabin ist derzeit die bevorzugte zweite oder dritte Wahl zur Behandlung von HER2/<i>neu</i>-positiven Tumoren, die während der Behandlung mit Trastuzumab weiter fortgeschritten sind.</p>
Oostendorp et al., 2011 (39)	<p>Für Capecitabin und Vinorelbin ist die meiste Information verfügbar. Beide Arzneimittel zeigen gute Effektivität.</p> <p>Für Gemcitabin und liposomales Doxorubicin ist nur eingeschränkte Evidenz für deren Effektivität verfügbar.</p> <p>Um weitere Evidenz zur Effektivität und Sicherheit von Chemotherapeutika, die zur Behandlung von Patienten, die mit Anthrazyklinen oder Taxanen vorbehandelt wurden, eingesetzt werden, zu gewinnen sind randomisierte Vergleiche der verschiedenen Arzneimittel als Mono- und Kombinationstherapie erforderlich.</p>
Qi et al., 2013 (40)	<p>Das gepoolte Hazard Ratio zeigte keine signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen Kombinations- und Monotherapie.</p> <p>Kombinationstherapie zeigt eine signifikante Verbesserung im progressionsfreien Überleben und in der Gesamt-Ansprechraten bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs, die mit Anthrazyklinen oder Taxanen vorbehandelt wurden, jedoch wurde keine Verbesserung des Überlebens festgestellt.</p>
Ribeiro et al., 2012 (41)	<p>Zu nab-Paclitaxel wurde berichtet, dass es die Tumorantwort verbessert und hypersensitive Reaktionen im Vergleich mit anderen Taxanen verringert.</p> <p>Ixabepilon zeigte klinischen Nutzen bei Anthrazyklin- oder Taxan-resistenter Erkrankung.</p> <p>Eribulin zeigte eine signifikante Verbesserung des Überlebens bei erheblich vorbehandelten Patienten im Vergleich zur besten verfügbaren Standardbehandlung.</p>
Wagner et al., 2012 (42)	<p>Für die Zweitlinientherapie wurde ein (im Vergleich zur Erstlinientherapie) geringerer, aber noch signifikanter Nutzen im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten, die mit Bevacizumab behandelt wurden festgestellt. Zudem wurde eine signifikante Verbesserung des Tumoransprechens gezeigt. Trotzdem unterschied sich das Überleben nicht signifikant, weder in der Erstlinien- noch in der Zweitlinientherapie.</p> <p>Der patientenrelevante Nutzen der Gabe von Bevacizumab zur Erst- oder Zweitlinientherapie bei metastasiertem Brustkrebs kann bestenfalls als moderat bezeichnet werden. Es hängt von dem Typ der verwendeten Chemotherapie ab und beschränkt sich auf eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und Ansprechraten in der Erst- und Zweitlinientherapie, beides Surrogatparameter. Im Gegensatz dazu zeigte Bevacizumab keinen signifikanten Einfluss auf patientenrelevante sekundäre Endpunkte, wie das Überleben oder die Lebensqualität, welche einen direkten Nutzen für den Patienten belegen. Aus diesem Grund bleibt der klinische Wert von Bevacizumab bei metastasierendem Brustkrebs kontrovers.</p>

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. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. International journal of cancer. 2010;127(12):2893-917.
2. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008 cancer fact sheet: Breast Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008 2008 [zuletzt abgerufen am 03.03.2014]. Verfügbar unter: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>.
3. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland 2013 [zuletzt abgerufen am 03.03.2014]. Verfügbar unter: <http://www.gekid.de/>.
4. Stewart BW, Kleihues P. World cancer report: IARC press Lyon; 2003.
5. Wörmann B, Aebi S, Greil R, Harbeck N, Overkamp F, Rick O, et al. Mammakarzinom der Frau. 2013 [zuletzt abgerufen am 06.06.2014]. Verfügbar unter: http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau/index_html?searchterm=Mammakarzinom+der+Frau.
6. Helleman H.P., Wolf C. Mammakarzinom-Prävention In: Tumorzentrum München, editor. Manual Mammakarzinome. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2011. S. 12-30.
7. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Baras N, Barnes B, et al. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: Robert Koch-Institut. 2012.
8. Tumorzentrum Erfurt. Empfehlungen zur Diagnose, Therapie und Nachsorge. Konsensuskonzept der Arbeitsgruppe "Mammakarzinom". 9. überarbeitete Auflage mit Datenauswertung des klinischen Krebsregisters Erfurt. 2012.
9. Kreienberg R, Albert U, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie. 2012;10(03):164-92.
10. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. Archives of pathology & laboratory medicine. 2000;124(7):966-78.

11. Glück S. The prevention and management of distant metastases in women with breast cancer. *Cancer investigation*. 2007;25(1):6-13.
12. Rack B, Braun M, Schaller G, Harbeck N, Jückstock J, Knitza R, et al. Prognostische und prädiktive Faktoren. In: Tumorzentrum München, editor. *Manual Mammakarzinome*. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2013. S. 93-101.
13. Mayr D, Högel B. Pathologie der Mammakarzinome und der intraepithelialen Proliferationen der Mamma. In: Tumorzentrum München, editor. *Manual Mammakarzinome*. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2013. S. 57-85.
14. The American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. Sixth Edition. 2002.
15. Murphy K. Breast Cancer Treatment Variable Selection. *Clinical Oncology*. 1999;11:S132-3.
16. 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 medicine*. 2010;7(5):e1000279.
17. Chen J-Q, 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;1796(2):162-75.
18. 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.
19. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(20):3271-7.
20. Stockler M, Wilcken N, Ghersi D, Simes RJ. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer treatment reviews*. 2000;26(3):151-68.
21. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(10):1684-91.
22. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(16):1652-4.

23. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C50 Brustkrebs (weiblich): Überleben bei MET/HR/HER2. 2013 [zuletzt abgerufen am 06.06.2014]. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__08_20131203_met_hr.pdf.
24. Wolff AC, Hammond MEH, 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;131(1):18-43.
25. 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;23(19):4265-74.
26. Smith KL, Dang C, Seidman AD. Cardiac dysfunction associated with trastuzumab. Cardiovascular & Renal. 2006.
27. Perez EA, Moreno-Aspitia A, Thompson EA, Andorfer CA. Adjuvant therapy of triple negative breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2010;120(2):285-91.
28. Ismail-Khan R, Bui MM. A review of triple-negative breast cancer. Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center. 2010;17(3):173.
29. AGO e.V. in der DGGG e.V. und DKG e.V. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasierten Brustkrebs: Guidelines Breast Version 2013. 2013 [zuletzt abgerufen am 06.06.2014]. Verfügbar unter: <http://www.ago-online.de/de/fuer-mediziner/leitlinienempfehlungen/mamma/maerz-2013/>.
30. Heinemann V, Ataseven B, Beinert T, Di Gioia D, Eiermann W, Ettl J, et al. Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. In: Tumorzentrum München, editor. Manual Mammakarzinome. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2011. S. 283-302.
31. Eisai Europe Ltd. Fachinformation HALAVEN® 0,44mg/ml Injektionslösung. Stand Juni 2014.
32. Deutsche Krebshilfe e.V. Palliativ Medizin. Antworten Hilfen Perspektiven [Internet]. 2013 [zuletzt abgerufen am 05.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.krebshilfe.de/fileadmin/Inhalte/Downloads/PDFs/Blaue_Ratgeber/057_01_03_palliativmedizin.pdf.
33. O'Shaughnessy J, Blum J, Moiseyenko V, Jones S, Miles D, Bell D, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda®) vs. a reference

- arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2001;12(9):1247-54.
34. Adamowicz K, Jassem J, Katz A, Saad ED. Assessment of quality of life in advanced breast cancer. An overview of randomized phase III trials. *Cancer treatment reviews*. 2012;38(5):554-8.
 35. Jassem J, Carroll C, Ward SE, Simpson E, Hind D. The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: a systematic review. *European Journal of Cancer*. 2009;45(16):2749-58.
 36. Kümler I, Brunner N, Stenvang J, Balslev E, Nielsen DL. A systematic review on topoisomerase 1 inhibition in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013;138(2):347-58.
 37. Moreno-Aspitia A, Perez EA. Treatment options for breast cancer resistant to anthracycline and taxane. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009;84(6):533-45.
 38. Moreno-Aspitia A, Perez EA. Anthracycline- and/or taxane-resistant breast cancer: Results of a literature review to determine the clinical challenges and current treatment trends. *Clinical Therapeutics*. 2009;31(8):1619-40.
 39. Oostendorp LJ, Stalmeier PF, Donders ART, van der Graaf WT, Ottevanger PB. Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review. *The Lancet Oncology*. 2011;12(11):1053-61.
 40. Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Yao Y. Comparison between doublet agents versus single agent in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and a taxane: a meta-analysis of four phase III trials. *The Breast*. 2013(22):314-9.
 41. Ribeiro JT, Macedo LT, Curigliano G, Fumagalli L, Locatelli M, Dalton M, et al. Cytotoxic drugs for patients with breast cancer in the era of targeted treatment: Back to the future? *Annals of Oncology*. 2012;23(3):547-55.
 42. Wagner AD, Thomssen C, Haerting J, Unverzagt S. Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012.
 43. Saji S. Evolving Approaches to Metastatic Breast Cancer Patients Pre-treated with Anthracycline and Taxane. *BioDrugs*. 2013;27(5):469-78.

44. Mohan A, Ponnusankar S. Newer therapies for the treatment of metastatic breast cancer: A clinical update. *Indian journal of pharmaceutical sciences*. 2013;75(3):251.
45. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos M-A, Psaltopoulou T. Hsp90 inhibitors in breast cancer: A systematic review. *The Breast*. 2013;22(5):569-78.
46. Twelves CJ, Fornier MN. Chemotherapy in patients with heavily pretreated metastatic breast cancer: Overview. *Community Oncology*. 2012;9(5 SUPPL.):S1-S4.
47. Rivera E, Gomez H. Chemotherapy resistance in metastatic breast cancer: The evolving role of ixabepilone. *Breast Cancer Research*. 2010;12(SUPPL. 2).
48. Cortes J, Vahdat L, Blum JL, Twelves C, Campone M, Roché H, et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(25):3922-8.
49. Comen EA, Fornier MN. Algorithms for the treatment of patients with metastatic breast cancer and prior exposure to taxanes and anthracyclines. *Clinical breast cancer*. 2010;10:S7-S19.
50. Kruger A, Wojnowski L. Kardiotoxizität von Anthrazyklinen – ein ungelöstes Problem. *Dtsch Arztebl*. 2006;103(37):2393-7.
51. Xu H-B, Xu Q, Li L. A literature-based meta-analysis taxane-based doublet versus single-agent taxane chemotherapy in patients with advanced breast cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2011;137(6):1005-13.
52. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. 2013 [zuletzt abgerufen am 06.06.2014]. Verfügbar unter: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf?__blob=publicationFile.
53. Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Kurth B-M, Wolf U, editors. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. *Gesundheitsberichterstattung-Hefte-(GBE-Hefte)*; 2010. Robert Koch-Institut: Robert Koch-Institut.
54. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID): Methodische Hinweise 2014 [zuletzt abgerufen am 03.03.2014]. Verfügbar unter: <http://www.gekid.de/>.

55. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060, Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2009 [zuletzt abgerufen am 06.06.2014]. Verfügbar unter: <http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Eribulin. Vom 19. April 2012.
57. Pritzkeleit R, Holzmann M, Eisemann N, Gerdemann U, Katalinic A. Krebs in Schleswig-Holstein. Band 9 Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008. 2011 [zuletzt abgerufen am 06.06.2014]. Verfügbar unter: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/berichte.html> - kish2010.
58. Falk A, Fleischhacker A, Englert J, Bucher A, Ebinger M, Henkel S, et al. Krebs in Baden-Württemberg. Jahresbericht 2009. 2012 [zuletzt abgerufen am 06.06.2014]. Verfügbar unter: http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2009.pdf.
59. Jackisch C, Predehl S, Lamparter C, Albert U-S, Bauerfeind I, Dall P, et al. Die Therapie des metastasierten Mamma-Karzinoms in Deutschland 2012: Erhebung von Zentrumsdaten (Behandlungsvolumen) und Dokumentation der Behandlungsverläufe Mai - September 2012. 2012 [zuletzt abgerufen am 06.06.2014]. Verfügbar unter: <http://www.ago-online.de/de/fuer-mediziner/leitlinienempfehlungen/mamma/>.
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 116. Eribulin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A11-26. Version: 1.0. Stand: 30.01.2012 2012 [zuletzt abgerufen am 06.06.2014]. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-52/2011-05-01-D-005_Eribulin_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.
61. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - 2012 [zuletzt abgerufen am 06.06.2014]. Verfügbar unter: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_130320.pdf.
62. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung. 2014 [zuletzt abgerufen am 17.02.2014]; Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de/stichworte/Todesursachenstatistik.html>.

63. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-033. 2014.
64. Members of the Breast Cancer Disease Site Group. The Role of Trastuzumab (Herceptin®) in the Treatment of Women with HER2/neu-overexpressing Metastatic Breast Cancer. Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Evidence-based Series 1-15 Version 3. 2011.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Vom 19. April 2012. BAnz AT 15062012 B3 [Internet]. 2012 [zuletzt abgerufen am 06.06.2014]. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1476/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin.pdf.

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

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

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapien)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ¹	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ²	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Eribulin (Halaven [®] , Eisai)	Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	Zyklen	17	2 Tage, jeweils 1 x tgl. über 2-5 Minuten i.v., am 1. und 8. Tag eines 21 Tage Zyklus
Capecitabin	Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	Zyklen	17	14 Tage, jeweils 2 x tgl. oral, gefolgt von einer 7-tägigen Ruhephase
Vinorelbin	Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	Zyklen	52	1 Tag, jeweils 1 x tgl. 5-10 Minuten als Bolus, 20-30 Minuten als Kurzinfusion, alle 7 Tage oder 1 Tag, jeweils 1 x tgl. oral, alle 7 Tage
<p><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></p> <p>Abkürzungen: tgl.: täglich; i.v.: intravenös.</p> <p>¹ Angaben für Monotherapie</p> <p>² Abgerundet</p>				

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapien)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ¹	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ²	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Eribulin (Halaven [®] , Eisai)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Zyklen	17	2 Tage, jeweils 1 x tgl. über 2-5 Minuten i.v., am 1. und 8. Tag eines 21 Tage Zyklus
Docetaxel	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Zyklen	17	1 Tag, jeweils 1 x tgl. über 60 Minuten als Infusion, alle 21 Tage
PEG liposomales Doxorubicin	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Zyklen	13	1 Tag, jeweils 1 x tgl. über 60 Minuten als Infusion, alle 28 Tage
Doxorubicin	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Zyklen	17	1 Tag, jeweils 1 x tgl. i.v. als Bolus in Minuten, als Kurzinfusion bis zu einer Stunde oder als Dauerinfusion bis zu 96 Stunden, alle 21 Tage
Epirubicin-HCL (Standardtherapie)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Zyklen	17	1 Tag, jeweils 1 x tgl. über 3-5 Minuten i.v., alle 21 Tage
Epirubicin-HCL (Dosisintensivierte Behandlung)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Zyklen	13 – 17	1 Tag, jeweils 1 x tgl. als i.v.-Bolus über 3-5 Minuten oder als Infusion bis zu 30 Minuten, alle 21 bis 28 Tage
Epirubicin-HCL (Palliative Behandlung)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Zyklen	52	1 Tag, jeweils 1 x tgl. i.v., alle 7 Tage

Paclitaxel	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Zyklen	17	1 Tag, jeweils 1 x tgl. über 3 Stunden als Infusion, alle 21 Tage
nab-Paclitaxel (Abraxane®)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Zyklen	17	1 Tag, jeweils 1 x tgl. über 30 Minuten als Infusion, alle 21 Tage
<p><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></p> <p>Abkürzungen: tgl.: täglich; i.v.: intravenös; nab: an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung.</p> <p>¹ Angaben für Monotherapie ² Abgerundet</p>				

Ergänzende Angaben:**Behandlungsmodus der Therapien für Patientinnen, „für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist“**

Patientinnen, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist, sind von Patientinnen die nicht mehr bzw. erneut mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können nicht eindeutig abgrenzbar. Bei Patienten für die ggf. noch eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist, sind die als ZVT definierten Substanzen (Capecitabin, Vinorelbin, Anthrazyklin oder Taxan-haltige Therapie) als Therapieoption nicht ausgeschlossen. Die Angaben in Abschnitt 3.3, für die Patienten für die eine Anti-HER2/neu -Therapie angezeigt ist, erfolgt aus diesem Grund ergänzend.

Im Folgenden wird der Behandlungsmodus ergänzend für die Kombination von Lapatinib mit Capecitabin und für die Kombination von Lapatinib mit Trastuzumab dargestellt.

Tabelle 3-16: Ergänzende Angaben: Behandlungsmodus für Patientinnen, für die eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapien)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Einzelwirkstoff	Behandlungsmodus ¹	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ²	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Lapatinib/ Capecitabin	Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft	Lapatinib	täglich	365	1 Tag, jeweils 1 x oral, fortlaufend
		Capecitabin	Zyklen	17	14 Tage, jeweils 2 x tgl. oral, gefolgt von einer 7-tägigen Ruhephase
Lapatinib/ Trastuzumab	Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft	Lapatinib	täglich	365	1 Tag, jeweils 1 x tgl. oral, fortlaufend
		Trastuzumab	Zyklen	52	1 Tag, jeweils 1 x tgl. i.v., alle 7 Tage
<p><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></p> <p>Abkürzungen: HER2/<i>neu</i>: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; tgl.: täglich; i.v.: intravenös.</p> <p>¹ Angaben für Kombinationstherapie.</p> <p>² Abgerundet</p>					

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

Die Angaben in Tabelle 3-14, Tabelle 4-15 sowie Tabelle 4-16 zum Behandlungsmodus basieren auf den Fachinformationen der preisgünstigsten Präparate, die wie in Abschnitt 3.3.3 beschrieben ermittelt wurden (1-10).

Alle Angaben in Abschnitt 3.3 werden getrennt für die Subpopulationen „Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können“ und „Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen“ dargestellt.

Die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entsprechen diesen Subpopulationen und werden daher nicht nochmal gesondert aufgelistet.

Patientinnen, für die eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist, sind von Patientinnen die nicht mehr bzw. erneut mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, nicht eindeutig abgrenzbar. Bei Patienten, für die ggf. noch eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist, sind die als ZVT definierten Substanzen (Capecitabin, Vinorelbin, Anthrazyklin oder Taxan-haltige Therapie) als Therapieoption nicht ausgeschlossen. Die Angaben in Abschnitt 3.3, für die Patienten, für die eine Anti-HER2/*neu* -Therapie angezeigt ist, erfolgt aus diesem Grund ergänzend.

Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer von Eribulin

Gemäß der Fachinformation zu Halaven[®] (Eribulin) 0,44 mg/ml Injektionslösung wird empfohlen, die gebrauchsfertige Lösung von 1,23 mg/m² an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von zwei bis fünf Minuten intravenös zu verabreichen (1).

Angaben zum Behandlungsmodus und Behandlungsdauer von Capecitabin

Gemäß der Fachinformation ist Ecansya[®] (Capecitabin) 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. Die Dosierung beträgt 1.250 mg/m² zweimal täglich (morgens und abends; entsprechend einer gesamten Tagesdosis von 2.500 mg/m²) über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause (2).

Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer von Docetaxel

Gemäß der Fachinformation ist Docetaxel Accord[®] (Docetaxel) 20 mg/ml als Monotherapie indiziert zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin oder Alkylanzien enthalten haben. In diesem Fall beträgt die empfohlene Dosis für die Docetaxel-Monotherapie 100 mg/m² Körperoberfläche. Die Applikation erfolgt alle 3 Wochen intravenös (3).

Angaben zum Behandlungsmodus und Behandlungsdauer von PEG liposomalem Doxorubicin

Gemäß der Fachinformation wird Caelyx[®] (PEG liposomales Doxorubicin) 2 mg/ml bei Patienten metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko in einer Dosis von 50 mg/m² Körperoberfläche intravenös einmal alle 4 Wochen verabreicht. Hierbei wird in der Fachinformation nicht nach der Therapielinie (Erst-, Zweit- oder Drittlinientherapie) unterschieden (4).

Angaben zum Behandlungsmodus und Behandlungsdauer von Doxorubicin

Gemäß der Fachinformation zu AdriaCept[®] (Doxorubicin) 50 mg Blasen-Installations-Set wird in der Indikation metastasierendes Mammakarzinom eine Dosis von 50 mg/m² – 80 mg/m² Körperoberfläche einmal alle 3 Wochen verabreicht. Hierbei wird in der Fachinformation nicht nach der Therapielinie (Erst-, Zweit- oder Drittlinientherapie) unterschieden (5).

Angaben zum Behandlungsmodus von Epirubicin-HCL

Die Fachinformation zu Epirubicin Zyo[®] (Epirubicin) 2 mg/ml empfiehlt als konventionelle Dosierung bei der Monotherapie des Mammakarzinoms 60 mg – 90 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche. Die Dosis sollte in 21-tägigen Intervallen wiederholt werden, abhängig vom hämatologischen Status und von der Knochenmarkfunktion des Patienten (11).

Für die dosisintensivierte Behandlung mit Riboepi[®] (Epirubicin-HCL) 2 mg/ml zur Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses wird als Monotherapie eine Gabe von 135 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche alle 3 – 4 Wochen empfohlen.

Bei einem palliativen Behandlungskonzept kann zur Verringerung der Nebenwirkungen oder bei Patienten, bei denen Epirubicinhydrochlorid aus medizinischen Gründen nicht in der empfohlenen Dosierung verabreicht werden kann, gemäß der Fachinformation Epirubicinhydrochlorid in einer Dosierung von 20 mg/m² – 30 mg/m² Körperoberfläche wöchentlich verabreicht werden. Allgemein enthält die Fachinformation zu Riboepi[®] keine gesonderte Dosierungsempfehlung für die Zweit- oder Drittlinientherapie (6).

Angaben zum Behandlungsmodus von Paclitaxel

Gemäß der Fachinformation ist Paclitaxel SUN 6 mg/ml als Monotherapie indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei Patientinnen, bei denen eine Standardtherapie mit Anthrazyklinen erfolglos war oder für die eine Therapie mit einem Anthrazyklin nicht angezeigt ist. Die empfohlene Dosis beträgt 175 mg/m² Körperoberfläche als intravenöse Infusion über 3 Stunden alle 3 Wochen (7).

Angaben zum Behandlungsmodus von nab-Paclitaxel

Gemäß der Fachinformation ist Abraxane[®] 5 mg/ml als Monotherapie indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist. Die empfohlene Dosis

beträgt 260 mg/m^2 Körperoberfläche als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen (8).

Angaben zum Behandlungsmodus von Vinorelbin

Gemäß der Fachinformation wird Navin 10 mg/ml zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs, die auf eine Behandlung mit einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie nicht angesprochen haben und sich in einem guten Allgemeinzustand befinden, einmal wöchentlich in einer Dosis von 25 mg/m^2 – 30 mg/m^2 Körperfläche intravenös verabreicht (9).

Gemäß der Fachinformation ist Vinorelbin NC 10 mg/ml angezeigt als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist (10).

Vinorelbin in Form von Weichkapseln wird gemäß der Fachinformation als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist, einmal wöchentlich in einer Dosis von 60 mg/m^2 Körperoberfläche für die ersten drei Anwendungen verabreicht. Nach der dritten Anwendung wird eine Erhöhung der Dosis auf 80 mg/m^2 Körperoberfläche einmal pro Woche empfohlen (12).

Ergänzende Angaben zum Behandlungsmodus für Patientinnen „für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist“

Angaben zum Behandlungsmodus von Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

Gemäß der Fachinformation sind Tyverb[®] Filmtabletten indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2/neu (ErbB2) überexprimieren sowie 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. Die empfohlene Dosis für Tyverb[®] in Kombination mit Capecitabin beträgt 1.250 mg (d. h. fünf Tabletten) einmal täglich, fortlaufend eingenommen. Die empfohlene Dosis für Capecitabin in der Kombination mit Tyverb[®] beträgt $2.000 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$, aufgeteilt in zwei Einzelgaben im Abstand von zwölf Stunden an den Tagen 1 bis 14 eines 21-tägigen Behandlungszyklus (13).

Angaben zum Behandlungsmodus von Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab

Gemäß der Fachinformation sind Tyverb[®] Filmtabletten indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2/neu (ErbB2) überexprimieren und 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. Die empfohlene Dosis für Tyverb[®] in Kombination mit Trastuzumab beträgt 1.000 mg (d. h. vier Tabletten) einmal täglich, fortlaufend eingenommen. Die empfohlene Dosis für Trastuzumab beträgt 4 mg/kg als i. v. Initialdosis, gefolgt von 2 mg/kg i. v. in wöchentlichen Abständen (13).

Um sicherzustellen, dass die Berechnung der Kosten unabhängig von der Überlebensdauer unter den einzelnen betrachteten Therapien erfolgt, wird sowohl für Eribulin als auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien ein Jahr als Behandlungsdauer gewählt (14). Hier ist darauf hinzuweisen, dass sowohl Eribulin als auch die zweckmäßigen Vergleichstherapien in der Regel nur bis zum Eintreten eines Progresses oder bis zum Auftreten unkontrollierbarer Nebenwirkungen unter der jeweiligen Therapie angewendet werden.

Die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr wird anhand der Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen und der Anzahl an Zyklen im Jahr ermittelt. Beispielhaft wird dies im Folgenden für Eribulin veranschaulicht.

Die Dauer eines Behandlungszyklus mit Eribulin beträgt 21 Tage. In einem Jahr sind somit $17,38$ [$365/21$] Zyklen möglich. An dieser Stelle wird die Anzahl der Zyklen pro Jahr entsprechend dem Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin (15) abgerundet zu 17 Zyklen pro Jahr. Innerhalb eines Zyklus wird der Patient an zwei Tagen behandelt. Die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr beträgt demnach 34 [$17*2$].

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-17](#) die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe [Tabelle 3-14](#)). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Eribulin (Halaven [®] , Eisai)	Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	Zyklen	34
Capecitabin	Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	Zyklen	238
Vinorelbin	Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	Zyklen	52

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Eribulin (Halaven [®] , Eisai)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Zyklen	34
Docetaxel	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Zyklen	17
PEG liposomales Doxorubicin	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Zyklen	13
Doxorubicin	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Zyklen	17
Epirubicin-HCL (Standardtherapie)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Zyklen	17
Epirubicin-HCL (Dosisintensivierte Behandlung)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Zyklen	13 – 17
Epirubicin-HCL (Palliative Behandlung)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Zyklen	52
Paclitaxel	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Zyklen	17
nab-Paclitaxel (Abraxane [®])	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Zyklen	17

Abkürzung: nab: an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung.

Ergänzende Angaben:**Behandlungstage pro Patient pro Jahr für Patientinnen, „für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist“**

Tabelle 3-19: Ergänzende Angaben: Behandlungstage pro Patient pro Jahr für Patientinnen, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Einzelwirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Lapatinib/Capecitabin	Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft	Lapatinib	täglich	365
		Capecitabin	Zyklen	238
Lapatinib/ Trastuzumab	Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft	Lapatinib	täglich	365
		Trastuzumab	Zyklen	52

Abkürzung: HER2/neu: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2.

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

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-20](#) 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.

Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch in mg pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Tagesdosis in mg für 1 KOF in m ²	Verbrauch in mg pro Gabe (ggf. Spanne) Tagesdosis in mg für 1,7504 KOF in m ²	Jahresdurchschnittsverbrauch in mg pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Eribulin (Halaven [®] , Eisai)	Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	34	1,23	2,15	73,10 [2,15*34] (DDD: 0,21 mg P)
Capecitabin	Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	238	2.500	4.300	1.023.400 [4.300*238] (DDD: 3.000 mg O)
Vinorelbin	Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	52	25-30	43,76 – 52,51	2.275,52 – 2.730,52 [43,76*52 bzw. 52,51*52] (DDD: 7 mg P)
		3/49 ^a	60/80 ^a	110/140	7.190 [(110*3)+(140*49)] (DDD: 18 mg O)

Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; O: Oral; P: Parenteral.
Quelle: DIMDI (16)

^a Bei Vinorelbin Weichkapseln mit Wirkstärke 20, 30 und 80 mg/m² KOF wird eine Anfangsdosis von 60 mg/m² KOF für die ersten drei Anwendungen gegeben, danach eine Dosis von 80 mg/m² KOF. Die Tagesdosen für eine KOF von 1,75 bis 1,84 m² für 60 mg/80 mg betragen gemäß Dosierungstabelle der Fachinformation 110/140 mg und werden daher separat angegeben.

Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch in mg pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Tagesdosis in mg für 1 KOF in m ²	Verbrauch in mg pro Gabe (ggf. Spanne) Tagesdosis in mg für 1,7504 KOF in m ²	Jahresdurchschnittsverbrauch in mg pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Eribulin (Halaven [®] , Eisai)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	34	1,23	2,15	73,10 [2,15*34] (DDD: 0,21 mg P)
Docetaxel	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	17	100	175,04	2.975,68 [175,04*17] (DDD: 6,43 mg P)
PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx [®])	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	13	50	87,52	1.137,76 [87,52*13] (3 mg P)
Doxorubicin	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	17	50 – 80 ^a	87,52 – 140,03	1.487,84 – 2.380,51 [87,52*17 bzw. 140,03*17] (DDD: 5 mg P)
Epirubicin-HCL (Standardtherapie)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	17	60 – 90 ^b	105,02 – 157,54	2.231,76 – 2.678,18 [131,28*17 bzw. 157,54*17] (DDD: 7 mg P)
Epirubicin-HCL (Dosisintensivierte Behandlung)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	13 – 17	135	236,30	3.071,90 – 4.017,10 [236,30*13 bzw. 236,30*17] (DDD: 7 mg P)
Epirubicin-HCL (Palliative)	Patientinnen, die für eine erneute	52	20 – 30	35,01 – 52,51	1.820,52 – 2.730,52 [35,01*52 bzw.

Behandlung)	Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen				52,51*52] (DDD: 7 mg P)
Paclitaxel	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	17	175	306,32	5.207,44 [306,32*17] (DDD: 15 mg P)
nab-Paclitaxel (Abraxane [®])	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	17	260	455,10	7.736,70 [455,10*17] (DDD: 22 mg P)

Abkürzungen: KOF: Körperoberfläche; Max: Maximum; Min: Minimum; nab: an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung; mg: Milligramm; P: Parenteral.

^a In der Fachinformation zu Doxorubicin werden zwei Dosierungen genannt. Für Doxorubicin werden die Dosierungen 50-80 mg/m² KOF oder 60-75 mg/m² KOF angegeben, daher wird für die weitere Berechnung die Spanne von 50-80 mg/m² KOF verwendet.

^b In der Fachinformation zu Epirubicin (Standardtherapie) werden zwei Dosierungen genannt. Für Epirubicin (Standardtherapie) werden die Dosierungen 60-90 mg/m² KOF und 75-90 mg/m² KOF angegeben, daher wird für die weitere Berechnung die Spanne von 60-90 mg/m² KOF verwendet.

Ergänzende Angaben:

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für Patientinnen,,für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist“

Patientinnen für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist sind von Patientinnen die nicht mehr bzw. erneut mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können nicht eindeutig abgrenzbar. Bei Patienten für die ggf. noch eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist sind die als ZVT definierten Substanzen (Capecitabin, Vinorelbin, Anthrazyklin oder Taxan-haltige Therapie) als Therapieoption nicht ausgeschlossen. Die Angaben in Abschnitt 3.3.2, für die Patienten für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist, erfolgt aus diesem Grund ergänzend.

Tabelle 3-22: Ergänzende Angaben: Jahresdurchschnittsverbrauch in mg pro Patient für Patientinnen, für die eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Einzelwirkstoff	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Tagesdosis in mg ^a	Verbrauch in mg pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch in mg pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Lapatinib/ Capecitabin	Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft	Lapatinib	365	1.250 mg	1.250	456.250 [1.250*365] (DDD: 1,375 g O)
		Capecitabin	238	2.000 mg für 1 KOF in m ²	3.500,8 ^a	833.190,4 [3.500,8 *238] (DDD: 3.000 mg O)
Lapatinib/ Trastuzumab	Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft	Lapatinib	365	1.000 mg	1.000	365.000 [1.000*365] (DDD: 1,375 g O)
		Trastuzumab	52	4/2 mg/kg ^b	272,4/136,2 ^c	106 [(272,4*1)+(136,2*51)] (DDD: 20 mg P)

Abkürzungen: KOF: Körperoberfläche; Max: Maximum; Min: Minimum; O: Oral; P: Parenteral.
Quelle: DIMDI (16)

^a Tagesdosis in mg für 1,7504 KOF in m² laut Fachinformation Capecitabin

^b Für Trastuzumab in Kombination mit Tyverb® wird eine Anfangsdosis von 4 mg/kg gegeben, danach eine Dosis 2 mg/kg.

^c Tagesdosis in mg für 68,1 kg

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-20](#) 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).

Eribulin und alle benannten Vergleichstherapien, außer Lapatinib werden in einer spezifischen Dosierung, die sich auf die Körperoberfläche oder das Gewicht des Patienten bezieht, verabreicht. Die gewählte Dosierung entspricht dabei der Standardtherapie für die Zielpopulation / Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und berücksichtigt keine patientenindividuellen Dosisanpassungen, die beispielsweise durch Nebenwirkungen oder einen verschlechterten Allgemeinzustand notwendig sein könnten. Die Angaben zu den DDDs für die benannten Vergleichstherapien wurden aus der amtlichen deutschen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für 2014 des DIMDI entnommen (16).

Der durchschnittliche Verbrauch pro Gabe wird auf Basis der durchschnittlichen Körperoberfläche oder im Fall von Trastuzumab gemäß Fachinformation auf Basis des durchschnittlichen Körpergewichtes in kg ermittelt. Dabei wurde als durchschnittliches Körpergewicht das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht von Frauen über 18 Jahren (68,1 kg) zugrunde gelegt (17). Als durchschnittliche Körpergröße wurde die über die Altersgruppen gewichtete mittlere Körpergröße von Frauen über 18 Jahren (1,65 m) herangezogen (17). Mit Hilfe dieser Werte für das durchschnittliche Körpergewicht und die durchschnittliche Körpergröße wurde anhand der Du Bois-Formel eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,7504 m² berechnet. Für Lapatinib wird der durchschnittliche Verbrauch pro Gabe nicht nach Körperfläche ermittelt, da die Dosierung davon unabhängig ist. Es wird die in der Fachinformation angegebene Dosis verwendet.

Die Berechnung des Durchschnittsverbrauchs pro Patient wird nachfolgend beispielhaft für Eribulin erläutert: Die Tagesdosis pro m² Körperoberfläche beträgt 1,23 mg. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch pro Behandlungstag in Höhe von 2,15 mg/Tag [1,23 mg/m²*1,7504 m²]. Multipliziert mit den 34 möglichen Behandlungstagen im Jahr resultiert ein Durchschnittsverbrauch pro Patient von 73,10 mg [2,15 mg/Tag*34 Tage].

Im Folgenden wird der Verbrauch auf Basis von ganzen Ampullen/Infusionsflaschen sowie ganzen Packungen berechnet, um so eventuell auftretenden Verwurf zu berücksichtigen. Die Rationale ist, dass Arzneimittel in Form von Ampullen/Infusionsflaschen meist, wenn auch nicht immer, eine nur kurze Haltbarkeit nach Anbruch der Ampulle/Infusionsflasche aufweisen. Entgegen dessen konnte in einer Studie von Spindeldreier et al. für Eribulin eine Haltbarkeit von 28 Tagen gezeigt werden (18). Da Eribulin zweimal in einem 21 Tage Zyklus

verabreicht wird, müsste demzufolge der eigentliche Verwurf des letzten Behandlungstages nicht verworfen werden. Aufgrund des konservativen Ansatzes wird dies jedoch nicht in der Kostenberechnung berücksichtigt, was zu einer Überschätzung der Kosten von Eribulin führt.

Nachfolgend wird der Jahresdurchschnittsverbrauch in Flaschen/Tabletten pro Patient für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können berechnet.

Tabelle 3-23: Jahresdurchschnittsverbrauch in Flaschen/Tabletten pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstärke pro Flasche/Tablette (mg)	Tagesdosis in mg für 1,7504 KOF in m ²	Aufgerundeter Verbrauch an Flaschen/Tabletten pro Tag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Aufgerundeter Verbrauch an Flaschen/Tabletten pro Jahr
Eribulin (Halaven [®] , Eisai)	0,88	2,15	3 [2,15/0,88]	34	102 [3*34]
Capecitabin	150	4.300	29 [4.300/150]	238	6.902 [29*238]
	300	4.300	15 [4.300/300]	238	3.570 [15*238]
	500	4.300	9 [4.300/500]	238	2.142 [9*238]
Vinorelbin	10	43,76 – 52,51	5 – 6 [43,76/10 bzw. 52,51/10]	52	260 – 312 [5*52 bzw. 6*52]
	20	110/140 ^a	6 /7 ^a [110/20 bzw. 140/20]	3/49 ^a	361 ^b [6*3+7*49]
	30	110/140 ^a	4/5 ^a [110/30 bzw. 140/30]	3/49 ^a	257 ^b [4*3+5*49]
	50	43,76 – 52,51	1 – 2 [43,76/50 bzw. 52,51/50]	52	52 – 104 [1*52 bzw. 2*52]
	80	110/140 ^a	2/2 ^a [110/80 bzw. 140/80]	3/49 ^a	104 ^b [2*3+2*49]
<p>Abkürzungen: KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; ml: Milliliter.</p> <p>^a Bei den Weichkapseln mit Wirkstärke 20 , 30 und 80 mg/m² KOF wird eine Anfangsdosis von 60 mg/m² KOF für die ersten drei Anwendungen gegeben, danach eine Dosis von 80 mg/m² KOF. Die Tagesdosis für eine KOF von 1,75 bis 1,84 m² für 60 mg/80 mg betragen gemäß Dosierungstabelle der Fachinformation 110/140 mg und werden daher separat angegeben.</p> <p>^b Für den aufgerundeten Verbrauch an Flaschen pro Jahr werden bei den Dosierungen 20, 30 und 80 mg/m² KOF die Verbräuche der Anfangsdosierung von 60 mg/m² KOF und der Folgedosierung von 80 mg/m² KOF zusammen angegeben.</p>					

Im Anschluss an den Jahresdurchschnittsverbrauch in Flaschen/Tabletten pro Patient für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können wird dieser in der folgenden Tabelle für die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen dargestellt.

Tabelle 3-24: Jahresdurchschnittsverbrauch in Flaschen/Tabletten pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstärke pro Flasche/ Tablette (mg)	Tagesdosis in mg für 1,7504 KOF in m ²	Aufgerundeter Verbrauch an Flaschen/ Tabletten pro Tag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Aufgerundeter Verbrauch an Flaschen/ Tabletten pro Jahr
Eribulin (Halaven [®] , Eisai)	0,88	2,15	3 [2,15/0,88]	34	102 [3*34]
Docetaxel	20	175,04	9 [175,04/20]	17	153 [9*17]
	80	175,04	3 [175,04/80]	17	51 [3*17]
	140	175,04	2 [175,04/140]	17	34 [2*17]
	160	175,04	2 [175,04/160]	17	34 [2*17]
PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx [®])	20	87,52	5 [87,52/20]	13	65 [5*13]
Doxorubicin	10	87,52 – 140,03	9 – 15 [87,52/10] bzw. 140,03/10]	17	153 – 255 [9*17 bzw. 15*17]
	20	105,02 – 131,28 ^a	6 – 7 [105,02/20 bzw. 131,28/20]	17	102 – 119 [6*17 bzw. 7*17]
	50	87,52 – 140,03	2 – 3 [87,52/50 bzw. 140,03/50]	17	34 – 51 [2*17 bzw. 3*17]
	100	105,02 – 131,28 ^a	2 [105,02/100 bzw. 131,28/100]	17	34 [2*17]
	150	87,52 – 140,03	1 [87,52/150 bzw. 140,03/150]	17	17 [1*17]
	200	105,02 – 131,28 ^a	1 [105,02/200) bzw. 131,28/200]	17	17 [1*17]

Epirubicin-HCL (Standardtherapie)	10	105,02 – 157,54	11 – 16 [105,02/10 bzw. 157,54/10]	17	187 – 272 [11*17 bzw. 16*17]
	20	105,02 – 157,54	6 – 8 [105,02/20 bzw. 157,54/20]	17	102 – 136 [6*17 bzw. 8*17]
	50	105,02 – 157,54	3 – 4 [105,02/50 bzw. 157,54/50]	17	51 – 68 [3*17 bzw. 4*17]
	100	105,02 – 157,54	2 [105,02/100 bzw. 157,54/100]	17	34 [2*17]
	150	105,02 – 157,54	1 – 2 [105,02/150 bzw. 157,54/150]	17	17 – 34 [1*17 bzw. 2*17]
	200	105,02 – 157,54	1 [105,02/200 bzw. 157,54/200]	17	17 [1*17]
Epirubicin-HCL (Dosisintensivierte Behandlung)	10	236,30	24 [236,30/10]	13 – 17	312 – 408 [24*13 bzw. 24*17]
	20	236,30	12 [236,30/20]	13 – 17	156 – 204 [12*13 bzw. 12*17]
	50	236,30	5 [236,30/50]	13 – 17	65 – 85 [5*13 bzw. 5*17]
	100	236,30	3 [236,30/100]	13 – 17	39 – 51 [3*13 bzw. 3*17]
	200	236,30	2 [236,30/200]	13 – 17	26 – 34 [2*13 bzw. 2*17]
Epirubicin-HCL (Palliative Behandlung)	10	35,01 – 52,51	4 – 6 [35,01/10 bzw. 52,51/10]	52	208 – 312 [4*52 bzw. 6*52]
	20	35,01 – 52,51	2 – 3 [35,01/20 bzw. 52,51/20]	52	104 – 156 [2*52 bzw. 3*52]

	50	35,01 – 52,51	1 – 2 [35,01/50 bzw. 52,51/50]	52	52 – 104 [1*52 bzw. 2*52]
	100	35,01 – 52,51	1 [35,01/100 bzw. 52,51/100]	52	52 [1*52]
	200	35,01 – 52,51	1 [35,01/200 bzw. 52,51/200]	52	52 [1*52]
Paclitaxel	30	306,32	11 [306,32/30]	17	187 [11*17]
	100	306,32	4 [306,32/100]	17	68 [4*17]
	150	306,32	3 [306,32/150]	17	51 [3*17]
	300	306,32	2 [306,32/300]	17	34 [2*17]
	600	306,32	1 [306,32/600]	17	17 [1*17]
nab-Paclitaxel (Abraxane®)	100	455,10	5 [455,10/100]	17	85 [5*17]
<p>Abkürzungen: KOF: Körperoberfläche; Max: Maximum; Min: Minimum; nab: an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung.</p> <p>^a Packungen mit Wirkstärke 20, 100, 200 mg Doxorubicin gibt es nur für Präparate mit der Tagesdosierung 60-75 mg für 1 KOF in m² (105,02-131,28 mg für KOF 1,7504 m²).</p>					

Ergänzende Angaben:**Jahresdurchschnittsverbrauch in Flaschen/Tabletten pro Patient für Patientinnen „für die eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist“**Tabelle 3-25: Ergänzende Angaben: Jahresdurchschnittsverbrauch in Flaschen/Tabletten pro Patient für Patientinnen, für die eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Einzelwirkstoff	Wirkstärke pro Flaschen/Tabletten (mg)	Tagesdosis (mg)	Aufgerundeter Verbrauch an Flaschen/Tabletten pro Tag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Aufgerundeter Verbrauch an Flaschen/Tabletten pro Jahr
Lapatinib/ Capecitabin	Lapatinib	250	1.250	5 [1.250/250]	365	1.825 [5*365]
	Capecitabin	150	3.500,8 ^a	24 [3.500,8/150]	238	5.712 [24*238]
		300	3.500,8 ^a	12 [3.500,8/300]	238	2.856 [12*238]
		500	3.500,8 ^a	8 [3.500,8/500]	238	1.904 [8*238]
Lapatinib/ Trastuzumab	Lapatinib	250	1.000	4 [1.000/250]	365	1.460 [4*365]
	Trastuzumab	150	272,4/ 136,2 ^b	2/1 [272,4/150 bzw. 136,2/150]	1/51 ^b	53 [2*1+1*51]
		600	272,4/ 136,2 ^b	1/1 [272,4/600 bzw. 136,2/600]	1/51 ^b	52 [1*1+1*51]

Abkürzungen: mg: Milligramm.

^a Tagesdosis in mg für 1,7504 KOF in m²^b Für Trastuzumab in Kombination mit Tyverb® wird eine Anfangsdosis von 4 mg/kg gegeben, danach eine Dosis 2 mg/kg. Tagesdosis in mg für 68,1 kg.

Der aufgerundete Verbrauch an Flaschen/Tabletten pro Tag errechnet sich dabei wie folgt:

$$\text{Verbrauch an Flaschen/Tabletten pro Tag (aufgerundet)} = \text{Tagesdosis} / (\text{Wirkstärke pro Flaschen/Tabletten (mg)})$$

Für den aufgerundeten Verbrauch an Flaschen/Tabletten pro Patient pro Jahr wird der aufgerundete Verbrauch an Flaschen/Tabletten pro Tag mit der Anzahl der Behandlungstage multipliziert. Für Eribulin ergibt sich so beispielsweise ein Verbrauch von 102 Flaschen pro Jahr [3 Flaschen/Tag*34 Tage].

Nachfolgend wird der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen pro Patient für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, berechnet.

Tabelle 3-26: Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstärke pro Flasche/ Tablette (mg)	Aufgerundeter Verbrauch an Flaschen/ Tabletten pro Tag	Packungsgröße (Anzahl Flaschen/ Tabletten pro Packung)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Aufgerundeter Verbrauch an Packungen pro Jahr
Eribulin (Halaven [®] , Eisai)	0,88	3	1	34	102 [(3/1)*34]
			6	34	17 [(3/6)*34]
Capecitabin	150	29	60	238	116 [(29/60)*238]
			100	238	70 [(29/100)*238]
			120	238	58 [(29/120)*238]
	300	15	30	238	119 [(15/30)*238]
			60	238	60 [(15/60)*238]
			120	238	30 [(15/120)*238]
	500	9	60	238	36 [(9/60)*238]
			100	238	22 [(9/100)*238]
			120	238	18 [(9/120)*238]

Vinorelbin	10	5 – 6	10	52	26 – 32 [(5/10)*52 bzw. (6/10)*52]	
			1	52	260 – 312 [(5/1)*52 bzw. (6/1)*52]	
	20	6/7 ^a	1	3/49 ^a	361 ^b [(6/1)*3+ (7/1)*49]	
			4	3/49 ^a	91 ^b [(6/4)*3+ (7/4)*49]	
	30	4/5 ^a	1	3/49 ^a	257 ^b [(4/1)*3+ (5/1)*49]	
			4	3/49 ^a	65 ^b [(4/4)*3+ (5/4)*49]	
	50	1 – 2	1	52	52 – 104 [(1/1)*52 bzw. (2/1)*52]	
			10	52	6 – 11 [(1/10)*52 bzw. (2/10)*52]	
	80	2/2 ^a	1	3/49 ^a	104 ^b [(2/1)*3+ (2/1)*49]	
	Abkürzungen: mg: Milligramm; ml: Milliliter.					
	^a Bei den Weichkapseln mit Wirkstärke 20 mg, 30 mg und 80 mg wird eine Anfangsdosierung von 60 mg für die ersten drei Anwendungen gegeben, danach eine Dosierung von 80 mg. Die Tagesdosis für eine KOF von 1,75 bis 1,84 m ² für 60 mg/80 mg betragen gemäß Dosierungstabelle der Fachinformation 110/140 mg und werden daher separat angegeben.					
	^b Für den aufgerundeten Verbrauch an Flaschen pro Jahr werden bei den Dosierungen 20 mg, 30 mg und 80 mg die Verbräuche der Anfangsdosierung von 60 mg und der Folgedosierung von 80 mg zusammen angegeben.					

Analog zur obigen Tabelle wird in der nachfolgenden Tabelle der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen pro Patient für die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen, dargestellt.

Tabelle 3-27: Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstärke pro Flasche/ Tablette (mg)	Aufgerundeter Verbrauch an Flaschen/ Tabletten pro Tag	Packungsgröße (Anzahl Flaschen/ Tabletten pro Packung)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Aufgerundeter Verbrauch an Packungen pro Jahr
Eribulin (Halaven [®] , Eisai)	0,88	3	1	34	102 [(3/1)*34]
			6	34	17 [(3/6)*34]
Docetaxel	20	9	1	17	153 [(9/1)*17]
	80	3	1	17	51 [(3/1)*17]
	140	2	1	17	34 [(2/1)*17]
	160	2	1	17	34 [(2/1)*17]
PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx [®])	20	5	1	13	65 [(5/1)*13]
Doxorubicin	10	9 – 15	1	17	153 – 255 [(9/1)*17 bzw. (15/1)*17]
	20	6 – 7	1	17	102 – 119 [(6/1)*17 bzw. (7/1)*17]
	50	2 – 3	1	17	34 – 51 [(2/1)*17 bzw. (3/1)*17]
			5	17	7 – 11 [(2/5)*17 bzw. (3/5)*17]
	100	2	1	17	34 [(2/1)*17]
	150	1	1	17	17 [(1/1)*17]
	200	1	1	17	17 [(1/1)*17]

Epirubicin-HCL (Standardtherapie)	10	11 – 16	1	17	187 – 272 [(11/1)*17 bzw. (16/1)*17]
	20	6 – 8	1	17	102 – 136 [(6/1)*17 bzw. (8/1)*17]
	50	3 – 4	1	17	51 – 68 [(3/1)*17 bzw. (4/1)*17]
	100	2	1	17	34 [(2/1)*17]
	150	1 – 2	1	17	17 – 34 [(1/1)*17 bzw. (2/1)*17]
	200	1	1	17	17 [(1/1)*17]
Epirubicin-HCL (Dosisintensivierte Behandlung)	10	24	1	13 – 17	312 – 408 [(24/1)*13 bzw. (24/1)*17]
	20	12	1	13 – 17	156 – 204 [(12/1)*13 bzw. (12/1)*17]
	50	5	1	13 – 17	65 – 85 [(5/1)*13 bzw. (5/1)*17]
	100	3	1	13 – 17	39 – 51 [(3/1)*13 bzw. (3/1)*17]
	200	2	1	13 – 17	26 – 34 [(2/1)*13 bzw. (2/1)*17]
Epirubicin-HCL (Palliative Behandlung)	10	4 – 6	1	52	208 – 312 [(4/1)*52 bzw. (6/1)*52]
	20	2 – 3	1	52	104 – 156 [(2/1)*52 bzw. (3/1)*52]
	50	1 – 2	1	52	52 – 104 [(1/1)*52 bzw. (2/1)*52]
	100	1	1	52	52 [(1/1)*52]
	200	1	1	52	52 [(1/1)*52]

Paclitaxel	30	11	1	17	187 [(11/1)*17]
	100	4	1	17	68 [(4/1)*17]
	150	3	1	17	51 [(3/1)*17]
	300	2	1	17	34 [(2/1)*17]
	600	1	1	17	17 [(1/1)*17]
nab-Paclitaxel (Abraxane®)	100	5	1	17	85 [(5/1)*17]
Abkürzungen: mg: Milligramm; ml: Milliliter; nab: an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung.					

Ergänzende Angaben:**Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen pro Patient für Patientinnen „für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist“**

Tabelle 3-28: Ergänzende Angaben: Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen pro Patient für Patientinnen, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Einzelwirkstoff	Wirkstärke pro Flaschen/ Tabletten (mg)	Aufgerundeter Verbrauch an Flaschen/ Tabletten pro Tag	Packungsgröße (Anzahl Flaschen/ Tabletten pro Packung)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Aufgerundeter Verbrauch an Packungen pro Jahr
Lapatinib/ Capecitabin	Lapatinib	250	5	70	365	27 [(5/70)*365]
	Capecitabin	150	24	60	238	96 [(24/60)*238]
				100	238	58 [(24/100)*238]
				120	238	48 [(24/120)*238]
		300	12	30	238	96 [(12/30)*238]

				60	238	48 [(12/60)*238]
				120	238	24 [(12/120)*238]
		500	8	60	238	32 [(8/60)*238]
				100	238	20 [(8/100)*238]
				120	238	16 [(8/120)*238]
Lapatinib/ Trastuzumab	Lapatinib	250	4	70	365	21 [(4/70)*365]
	Trastuzumab	150	2/1 ^a	1	52	53 ^b [(2/1)*1+(1/1)*51]
		600	1/1 ^a	1	52	52 ^b [(1/1)*1+(1/1)*51]
<p>Abkürzungen: mg: Milligramm; ml: Milliliter.</p> <p>^a Für Trastuzumab in Kombination mit Tyverb® wird eine Anfangsdosis von 4 mg/kg gegeben, danach eine Dosis 2 mg/kg.</p> <p>^b Für den aufgerundeten Verbrauch an Flaschen pro Jahr werden die Verbräuche der Anfangsdosierung von 4 mg/kg und der Folgedosierung von 2 mg/kg zusammen angegeben.</p>						

Der Verbrauch an Packungen pro Jahr pro Patient berechnet sich wie in den beiden obigen Tabellen aufgezeigt aus den Packungen pro Tag multipliziert mit der Anzahl an Behandlungstagen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wird im folgenden Abschnitt 3.3.3 zur Berechnung der Jahrestherapiekosten zugrunde gelegt.

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

Geben Sie in [Tabelle 3-29](#) 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 3-29: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Eribulin (Halaven [®] , Eisai)	2.429,63 (Wirkstärke 0,88 mg, Injektionslösung; 6 Stück)	2.292,35 (Wirkstärke 0,88 mg, Injektionslösung; 6 Stück)
Capecitabin (Ecansya [®] , TAD Pharma)	139,98 (Wirkstärke 500 mg; Filmtabletten; 120 Stück)	121,86 (Wirkstärke 500 mg; Filmtabletten; 120 Stück)
Vinorelbin (Navin [®] , Carcernova und Vinorelbin NC, Hexal) ^a	152,31 (Wirkstärke 50 mg; Infusionslösungskonzentrat; 1 Stück)	143,80 (50 mg; Infusionslösungskonzentrat; 1 Stück)
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm. ^a Für Vinorelbin wurden zwei preisgünstigste Präparate mit gleichem Preis identifiziert.		

Tabelle 3-30: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Eribulin (Halaven [®] , Eisai)	2.429,63 (Wirkstärke 0,88 mg, Injektionslösung; 6 Stück)	2.292,35 (Wirkstärke 0,88 mg, Injektionslösung; 6 Stück)
Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , Accord Healthcare)	204,23 (Wirkstärke 20 mg; Infusionslösungskonzentrat; 1 Stück)	177,97 (Wirkstärke 20 mg; Infusionslösungskonzentrat; 1 Stück)
PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx [®] , Janssen-Cilag)	752,38 (Wirkstärke 20 mg; Infusionslösungskonzentrat, 1 Stück)	698,84 (Wirkstärke 20 mg; Infusionslösungskonzentrat, 1 Stück)
Doxorubicin (AdriaCept [®] , PharmaCept)	681,82 (Wirkstärke 50 mg, Injektionslösung, 5 Stück)	626,96 (Wirkstärke 50 mg, Injektionslösung, 5 Stück)
Epirubicin-HCL (Standardtherapie) (Epirubicin Zyo [®] , Zyo Pharma)	118,45 (Wirkstärke 50 mg; Infusionslösungskonzentrat; 1 Stück)	111,55 (Wirkstärke 50 mg; Infusionslösungskonzentrat; 1 Stück)
Epirubicin-HCL (Dosisintensivierte Behandlung) (Riboepi [®] , ribosepharm)	155,12 (Wirkstärke 50 mg; Infusionslösungskonzentrat; 1 Stück)	146,48 (Wirkstärke 50 mg; Infusionslösungskonzentrat; 1 Stück)
Epirubicin-HCL (Palliative Behandlung) (Riboepi [®] , ribosepharm)	155,12 (Wirkstärke 50 mg; Infusionslösungskonzentrat; 1 Stück)	146,48 (Wirkstärke 50 mg; Infusionslösungskonzentrat ; 1 Stück)
Paclitaxel (Paclitaxel SUN, SUN Pharmaceuticals Germany)	138,05 (Wirkstärke 30 mg; Infusionslösungskonzentrat; 1 Stück)	130,22 (Wirkstärke 30 mg; Infusionslösungskonzentrat; 1 Stück)
nab-Paclitaxel (Abraxane [®] , Celgene)	415,56 (Wirkstärke 100 mg; Durchstechflasche; 1 Stück)	391,36 (Wirkstärke 100 mg; Durchstechflasche; 1 Stück)
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; nab: an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung.		

Ergänzende Angaben:**Kosten für Patientinnen „für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist“**

Patientinnen für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist sind von Patientinnen die nicht mehr bzw. erneut mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können nicht eindeutig abgrenzbar. Bei Patienten für die ggf. noch eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist sind die als ZVT definierten Substanzen (Capecitabin, Vinorelbin, Anthrazyklin oder Taxan-haltige Therapie) als Therapieoption nicht ausgeschlossen. Die Angaben in Abschnitt 3.3.3, für die Patienten für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist, erfolgt aus diesem Grund ergänzend.

Tabelle 3-31: Ergänzende Angaben: Kosten für Patientinnen, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Einzelwirkstoff	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Lapatinib/Capecitabin	Lapatinib (TYVERB®, GlaxoSmithKline)	1.722,43 (Wirkstärke: 250 mg, Filmtabletten; 70 Stück)	1.510,68 (Wirkstärke: 250 mg, Filmtabletten; 70 Stück)
	Capecitabin (Ecansya®, TAD Pharma)	88,48 (Wirkstärke 300 mg; Filmtabletten; 120 Stück)	76,87 (Wirkstärke 300 mg; Filmtabletten; 120 Stück)
Lapatinib/Trastuzumab	Lapatinib (TYVERB®, GlaxoSmithKline)	1.722,43 (Wirkstärke: 250 mg, Filmtabletten; 70 Stück)	1.510,68 (Wirkstärke: 250 mg, Filmtabletten; 70 Stück)
	Trastuzumab (HERCEPTIN®, Roche Ph.)	866,40 (Wirkstärke: 150 mg, Trockensubstanz; 1Stück)	799,50 (Wirkstärke: 150 mg, Trockensubstanz; 1Stück)
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm.			

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-29](#) unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der obigen Tabelle sind die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT dargestellt. Zunächst wurde das wirtschaftlichste Präparat der jeweiligen Wirkstoffe anhand der Tagestherapiekosten (abzüglich Rabatte) identifiziert. Hierfür wurden zunächst über eine Wirkstoffsuche in der Lauer Taxe am 08.05.2014 die relevanten Präparate ermittelt.

Anschließend an das Beratungsgespräch vom 11.06.2014 wurden am 13.06.2014 die Kosten für Lapatinib und Trastuzumab in der Lauer Taxe ergänzend ermittelt.

Zudem wurden weitere Informationen der Präparate erfasst, unter anderem Normgröße, Menge, Darreichungsform, Festbetrag, Festbetragsstufe, APU/HAP (Herstellerabgabepreis), Herstellerrabatt, Apothekenverkaufspreis (AVP) sowie anbieterpflichttrabattbereinigter Apothekenverkaufspreis.

Die GKV-relevanten Arzneimittelpreise wurden gemäß § 130a SGB V wie folgt berechnet:

$$\text{GKV-relevanter Arzneimittelpreis} = \text{AVP} - \text{Apothekenrabatt} - \text{Herstellerrabatt}.$$

Soweit es Festbeträge für ein Präparat gibt, werden diese anstelle des AVP herangezogen.

Vom Apothekenabgabepreis wurde gemäß § 130 SGB V, Abs. 1, ein fixer Apotheken-Abschlag in Höhe von 1,80 Euro abgezogen (19). Zudem wurde der von den Herstellern gegebenenfalls zu gewährende Hersteller- bzw. Generikarabatt nach § 130a SGB V, Abs. 1, Satz 1, § 130a SGB V, Abs. 1a, Satz 1 und § 130a SGB V, Abs. 3b, Satz 1 abgezogen.

Es ist an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass zu Halaven® (Eribulin) ein Vertrag nach § 130b Abs. 1 Satz 1 SGB V im Oktober 2012 geschlossen wurde, so dass die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten niedriger sind als sich aus der vorgegebenen und hier befolgten Berechnungsvorgabe unter 3.3.3 („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“) ergibt.

Zur Berechnung der Tagestherapiekosten wurde in einem ersten Schritt der Verbrauch an Flaschen/Tabletten pro Tag berechnet und aufgerundet. Für den Verbrauch an Flaschen/Tabletten pro Jahr wurde der Verbrauch an Flaschen/Tabletten pro Tag mit der Anzahl an Behandlungstagen multipliziert. Zur Ermittlung der Packungen pro Jahr wurde anschließend der aufgerundete Verbrauch an Flaschen/Tabletten pro Jahr durch die Packungsgröße geteilt.

Die Anzahl der Packungen pro Jahr wurden in einem nächsten Schritt entsprechend dem Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin (14) aufgerundet, da im Versorgungsalltag nur ganze Packungen abgegeben werden.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patient wird schließlich die Anzahl der Packungen pro Patient pro Jahr mit dem Preis pro Packung multipliziert. Die Tagestherapiekosten werden dann aus den Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patient geteilt durch die Anzahl der Behandlungstage ermittelt.

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 3-32* 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 3-32: 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
Paclitaxel (Paclitaxel SUN 6 mg/ml, SUN Pharmaceuticals Germany) (7)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Prämedikation mit Corticosteroiden <ul style="list-style-type: none"> Dexamethason 20 mg oral oder i. v. Antihistaminika <ul style="list-style-type: none"> Diphenhydramin (oder ein vergleichbares Antihistaminikum, 	Alle 3 Wochen (Vor der Verabreichung von Paclitaxel)	17

		z. B. Chlorpheniramin): 50 mg i.v. H2-Antagonisten <ul style="list-style-type: none"> • Cimetidin bzw. Ranitidin: 300 mg i.v. bzw. 50 mg i.v. 		
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; i.v.: intravenös.				

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-32](#) unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im [Abschnitt 3.3.1](#) angegeben) heran.

Gemäß dem Beschluss vom G-BA über die Nutzenbewertung von Eribulin nach § 35a SGB V ergeben sich keine zusätzlichen Kosten für die als regelhaft geltenden medizinischen Leistungen. Lediglich die Prämedikation bei einer Behandlung mit dem Wirkstoff Paclitaxel führt zu zusätzlichen Kosten für die GKV (14). Im folgenden Abschnitt werden daher die Kosten der Prämedikation vor der Behandlung mit Paclitaxel als Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen dargestellt.

Bei der Therapie mit Paclitaxel (Paclitaxel SUN 6 mg/ml) ist eine Prämedikation mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason), Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin (oder ein vergleichbares Antihistaminikum, z. B. Chlorpheniramin)) oder H2-Antagonisten (z. B. Cimetidin bzw. Ranitidin) obligat (7). Die Prämedikation zählt daher zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen orientieren sich ebenfalls am G-BA Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Eribulin (14).

Als Prämedikation sollte Dexamethason oral oder intravenös (20 mg) ca. 12 und 6 Stunden bzw. 30 bis 60 Minuten vor jeder Gabe von Paclitaxel verabreicht werden. Zusätzlich beinhaltet die Prämedikation die intravenöse Gabe von Diphenhydramin und Ranitidin oder Cimetidin mit einer jeweiligen Dosierung von 50 mg, 50 mg oder 300 mg, die 30 bis 60 Minuten vor der Gabe von Paclitaxel erfolgen soll (7).

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-33](#) an, wie hoch die Kosten der in [Tabelle 3-32](#) 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 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Prämedikation mit	
Dexamethason 20 mg oral oder i.v.	3,08 oder 2,06
Diphenhydramin (oder ein vergleichbares Antihistaminikum, z. B. Chlorpheniramin): 50 mg i.v.	1,66
Cimetidin bzw. Ranitidin: 300 mg i.v. bzw. 50 mg i.v.	3,79 oder 2,61
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm ml: Milliliter; i.v.: intravenös.	

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-33](#) unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu jedem Wirkstoff wurde eine Suche in der Lauer-Taxe-Datenbank (Stand 13.05.2014) durchgeführt, um alle verschreibungspflichtigen Präparate und davon das preisgünstigste Präparat zu identifizieren.

Die Ermittlung der Kosten pro Leistung erfolgte unter Berücksichtigung des Festbetrags (falls geregelt) oder Apothekenabgabepreises, der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V. Die Festbeträge, die Apothekenabgabepreise und -rabatte wurden der Lauer-Taxe-Datenbank (Online-Version 13.05.2014) entnommen. Der in der Berechnung verwendete Apothekenrabatt beträgt 1,80 Euro (19).

Für Dexamethason und Cimetidin ist ein Festbetrag beschlossen. Der Verkaufspreis pro Packung abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dieser beiden Arzneimittel wird daher wie folgt berechnet:

$$\text{Kosten abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte} = \text{Festbetrag} - \text{Apothekenrabatt} - \text{Herstellerrabatt}$$

Für die intravenöse Form von Diphenhydramin bzw. Ranitidin ist kein Festbetrag geregelt. Die Bestimmung des Verkaufspreises pro Packung abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dieser beiden Arzneimittel erfolgt nach folgender Formel:

$$\text{Kosten abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte} = \text{Apothekenabgabepreis} - \text{Apothekenrabatt} - \text{Herstellerrabatt}$$

Im Folgenden sind die Kosten der jeweiligen zu verabreichenden Wirkstoffe im Rahmen der Prämedikation von Paclitaxel dargestellt.

Dexamethason

Dexamethason kann in Form von Tabletten oral oder intravenös verabreicht werden. Das Präparat in Form von Tabletten mit den günstigsten Kosten pro Behandlung ist Fortecortin[®] 2 mg (Packungsgröße: N3, 100 Tabletten à 2 mg). Der geregelte Festbetrag für dieses Präparat beträgt 32,61 Euro (Festbetragsstufe 1). Nach Berücksichtigung von Rabatten kostet eine Packung 30,81 Euro. Wird 20 mg Dexamethason vor der Behandlung mit Paclitaxel oral eingenommen, werden hierfür 10 Tabletten benötigt, die 3,08 Euro abzgl. der Rabatte kosten.

Wird Dexamethason intravenös verabreicht, so ist das preisgünstigste Präparat DEXAFLAM[®] (Packungsgröße: 1.000 Ampullen à 1 ml bzw. 4 mg Dexamethason). Eine Packung DEXAFLAM[®] kostet vor bzw. nach Abzug der Rabatte 472,32 Euro bzw. 412,14 Euro. Eine intravenöse Gabe mit 20 mg Dexamethason kostet demnach 2,36 Euro bzw. 2,06 Euro abzgl. der Rabatte.

Diphenhydramin

Das einzige verschreibungspflichtige Präparat mit dem Wirkstoff Diphenhydramin ist Diphenhydramin-hevert[®] (Packungsgröße: 100 Ampullen à 2 ml). Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Diphenhydramin-hevert[®] mit 100 Ampullen à 2 ml bzw. 20 mg Wirkstoff Diphenhydraminhydrochlorid beträgt 59,92 Euro. Eine Packung kostet unter Berücksichtigung der Rabatte 55,41 Euro. Bei einer Dosierung von 50 mg i.v. werden im Rahmen der Prämedikation von Paclitaxel 3 Ampullen verbraucht. Die Kosten abzgl. Rabatte für eine intravenöse Gabe von Diphenhydramin vor jeder Behandlung mit Paclitaxel betragen 1,66 Euro.

Cimetidin

Für den Wirkstoff Cimetidin ist das preisgünstigste Präparat H2 Blocker ratiopharm[®] (Packungsgröße: N2, 10 Ampullen à 2 ml bzw. 200 mg). Der Festbetrag Cimetidin in Packungsgröße N2 beträgt 21,49 Euro (Festbetragsstufe 1). Werden Rabatte berücksichtigt, betragen die Erstattungskosten vom Präparat H2 Blocker ratiopharm[®] (N2) 18,94 Euro. Bei einer intravenösen Gabe von 300 mg Cimetidin werden zwei Ampullen verbraucht, welche 4,30 Euro bzw. 3,79 Euro ohne und mit Berücksichtigung von Rabatten kosten.

Ranitidin

Das Präparat Ranitic[®] Infusionslösungskonzentrat (Packungsgröße: N1, 5 Ampullen à 5 ml bzw. 50 mg) gilt als das preisgünstigste Präparat für den Wirkstoff Ranitidin. Dieses Präparat wird mit einem Preis von 15,02 Euro und 13,03 Euro ohne bzw. mit Berücksichtigung von Rabatten abgegeben. Wird 50 mg Ranitidin vor der Behandlung mit Paclitaxel verabreicht, kommt eine Ampulle in Gebrauch, welche 3,00 Euro vor bzw. 2,61 Euro nach Abzug von Rabatten kostet.

Insgesamt belaufen sich die Kosten der Prämedikation mit Diphenhydramin, Dexamethason (oral bzw. intravenös) und Ranitidin oder Cimetidin vor einer Behandlung mit Paclitaxel für die GKV auf 6,33 Euro bis 8,53 Euro.

Geben Sie in [Tabelle 3-34](#) 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 3-32](#) (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), [Tabelle 3-33](#) (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), [Tabelle 3-7](#) (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und [Tabelle 3-9](#) (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 3-34: 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
Paclitaxel SUN 6 mg/ml, SUN Pharmaceuticals Germany	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Prämedikation mit		
		Dexamethason 20 mg oral oder intravenös	Orale Behandlung: 52,36 [17*3,08]	Orale Behandlung Min: 67.387,32 [52,36*1.287] Orale Behandlung Max: 99.326,92 [52,36*1.897]
			Intravenöse Behandlung: 35,02 [17*2,06]	Intravenöse Behandlung Min: 45.070,74 [35,02*1.287] Intravenöse Behandlung Max: 66.432,94 [35,02*1.897]
		Diphenhydramin (oder ein vergleichbares Antihistaminikum, z. B. Chlorpheniramin): 50 mg	28,22 [17*1,66]	Min: 36.319,14 [28,22*1.287] Max: 53.533,34 [28,22*1.897]

		Cimetidin bzw. Ranitidin: 300 mg bzw. 50 mg	Cimetidin: 64,43 [17*3,79] Ranitidin: 44,37 [17*2,61]	Cimetidin Min: 82.921,41 [64,43*1.287] Cimetidin Max: 122.223,71 [64,43*1.897] Ranitidin Min: 57.104,19 [44,37*1.287] Ranitidin Max: 84.169,89 [44,37*1.897]
		Prämedikation mit Dexamethason, Diphenhydramin und Cimetidin bzw. Ranitidin	Min: 107,61 [17*6,33] Max: 145,01 [17*8,53]	Min: 138.494,07 [107,61*1.287] Max: 275.083,97 [145,01*1.897]
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max: Maximum; mg: Milligramm, Min: Minimum; ml: Milliliter.				

Die Jahrestherapiekosten der Prämedikation für Paclitaxel lassen sich ermitteln, indem die Therapiekosten der Prämedikation für einen Behandlungszyklus mit der Anzahl der Zyklen pro Jahr multipliziert werden. Die Therapiekosten der Prämedikation für einen Zyklus belaufen sich auf 107,61 Euro bis 145,01 Euro. Bei einer Behandlung von 17 Zyklen Paclitaxel pro Jahr ergeben sich nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach SGB V § 130, § 130a Zusatzkosten von 138.494,07 Euro bis 275.083,97 Euro für Patienten die in der zweiten oder späteren Therapielinien behandelt werden (siehe [Tabelle 3-34](#)).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in [Tabelle 3-35](#) 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 3-7](#), sowie Abschnitt 3.2.5, [Tabelle 3-9](#)) 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 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) in der Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Eribulin (Halaven [®] , Eisai)	Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	38.969,95 [2.292,35*17]	Min: 150.424.007,00 [38.969,95*3.860] Max: 221.739.015,50 [38.969,95*5.690]
Capecitabin (Ecansya [®] , TAD Pharma)	Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	2.193,48 [121,86*18]	Min: 8.466.832,80 [2.193,48*3.860] Max: 12.480.901,20 [2.193,48*5.690]
Vinorelbin (Navelbine [®] , PIERRE FABRE PHARMA)	Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	7.477,60 [143,80*52]	Min: 28.863.536,00 [7.477,60*3.860] Max: 42.547.544,00 [7.477,60*5.690]
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max: Maximum; Min: Minimum a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Tabelle 3-36: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) in der Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Eribulin (Halaven [®] , Eisai)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	38.969,95 [2.292,35*17]	Min: 50.154.325,65 [38.969,95*1.287] Max: 73.925.995,15 [38.969,95*1.897]
Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , Accord Healthcare)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	27.229,41 [177,97*153]	Min: 35.044.250,67 [27.229,41*1.287] Max: 51.654.190,77 [27.229,41*1.897]
PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx [®] , Janssen-Cilag)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	45.424,60 [698,84*65]	Min: 58.461.460,20 [45.424,60*1.287] Max: 86.170.466,20 [45.424,60*1.897]
Doxorubicin (AdriaCept [®] , PharmaCept)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	4.388,72 [626,96*7]	Min: 5.648.282,64 [4.388,72*1.287] Max: 8.325.401,84 [4.388,72*1.897]
Epirubicin-HCL (Standardtherapie) (Epirubicin Zyo [®] Zyo Pharma)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	5.689,05 [111,55*51]	Min: 7.321.807,35 [5.689,05*1.287] Max: 10.792.127,85 [5.689,05*1.897]
Epirubicin-HCL (Dosisintensivierte Behandlung) (Riboepi [®] , ribosepharm)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	9.521,20 [146,48*65]	Min: 12.253.784,40 [9.521,20*1.287] Max: 18.061.716,40 [9.521,20*1.897]
Epirubicin-HCL (Palliative Behandlung) (Riboepi [®] , ribosepharm)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	7.616,96 [146,48*52]	Min: 9.803.027,52 [7.616,96*1.287] Max: 14.449.373,12 [7.616,96*1.897]
Paclitaxel (Paclitaxel SUN, SUN Pharmaceuticals Germany)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	Min: 24.458,75 [(130,22*187) + (17*6,33)] Max: 24.496,15 [(130,22*187) + (17*8,53)]	Min: 31.478.411,25 [24.458,75*1.287] Max: 46.469.196,55 [24.496,15*1.897]

nab-Paclitaxel (Abraxane [®] , Celgene)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	33.265,60 [391,36*85]	Min: 42.812.827,20 [33.265,60*1.287] Max: 63.104.843,20 [33.265,60*1.897]
<p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max: Maximum; Min: Minimum; nab: an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung.</p> <p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p>			

Ergänzende Angaben:**Jahrestherapiekosten für GKV-Patientinnen „für die eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist“**

Patientinnen für die eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist sind von Patientinnen die nicht mehr bzw. erneut mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können nicht eindeutig abgrenzbar. Bei Patienten für die ggf. noch eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist sind die als ZVT definierten Substanzen (Capecitabin, Vinorelbin, Anthrazyklin oder Taxan-haltige Therapie) als Therapieoption nicht ausgeschlossen. Die Angaben in Abschnitt 3.3.5, für die Patienten für die eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist, erfolgt aus diesem Grund ergänzend.

Tabelle 3-37: Ergänzende Angaben: Jahrestherapiekosten für die GKV (pro Patient und insgesamt) für Patientinnen, für die eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Lapatinib (TYVERB®, GlaxoSmithKline) in Kombination mit Capecitabin (Ecansya®, TAD Pharma)	Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft	42.633,24 [27*1.510,68 + 24*76,87]	Min: 28.521.637,56 [42.633,24*669] Max: 74.736.069,72 [42.633,24*1.753]
Lapatinib (TYVERB®, GlaxoSmithKline) in Kombination mit Trastuzumab (HERCEPTIN®, Roche Ph.)	Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft	74.097,78 [21*1.510,68 + 53*799,5]	Min: 49.571.414,82 [74.097,78*669] Max: 129.893.408,34 [74.097,78*1.753]
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max: Maximum; Min: Minimum a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

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.

Versorgungsanteil von Eribulin

Wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, umfasst die Zielpopulation von Halaven[®] (Eribulin) Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten (1).

In Abschnitt 3.2.3 wurden die epidemiologischen Daten zu Prävalenz und Inzidenz in der Zielpopulation für Eribulin dargestellt. Die auf dieser Grundlage unter 3.2.4 ermittelte GKV-Zielpopulation für das Jahr 2014 beläuft sich auf 5.147 bis 7.587 Patienten, die für eine Behandlung mit Eribulin in Frage kommen.

In diesem Abschnitt erfolgt nun eine Abschätzung des Versorgungsanteils von Eribulin an der dargestellten GKV-Zielpopulation auf Basis der monatlich von den Apotheken bzw. Apothekenrechenzentren gemeldeten HERA-Daten für zu Lasten der GKV abgegebene Packungen Halaven[®] (Eribulin) (HERA ist ein Analysetool für **Herstellerrabatte** nach BSSichG der ITL GmbH, Darmstadt). Die Berechnung erfolgt mittels eines Excel-Modells in mehreren Schritten. Das Modell selbst ist in [Modul 5](#) dieses Dossiers enthalten (20).

1. Schritt: Ermittlung der abgerechneten Durchstechflaschen Eribulin pro Monat

Hierfür werden die aus den HERA-Daten übernommenen Mengen zu den einzelnen PZN von Eribulin mit dem jeweiligen Inhalt an Durchstechflaschen multipliziert. Demnach ergeben sich für PZN 8443116 jeweils eine und für PZN 84434122 jeweils sechs Durchstechflaschen.

2. Schritt: Ermittlung des durchschnittlichen Verbrauchs an Durchstechflaschen pro Behandlungstag bei einer empfohlenen Dosis von 1,23 mg/m² Eribulin pro m² Körperoberfläche und einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,7504 m²

Bei einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,7504 m², wie in Abschnitt 3.3.2 hergeleitet, ergeben sich 2,15 mg Eribulin [$1,23 \text{ mg/m}^2 * 1,7504 \text{ m}^2$] pro Behandlungstag. Bei einer Menge von 0,88 mg Eribulin pro Durchstechflasche entspricht dies einem aufgerundeten Verbrauch von drei Durchstechflaschen pro Behandlungstag [2,15 mg/0,88 mg].

3. Schritt: Ermittlung der verbrauchten Menge an Durchstechflaschen pro Zyklus und Monat

Gemäß der Fachinformation zu Halaven[®] (Eribulin) 0,44 mg/ml Injektionslösung wird empfohlen, die gebrauchsfertige Lösung von 1,23 mg/m², an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von zwei bis fünf Minuten intravenös zu

verabreichen (1). Es ergibt sich demnach ein Bedarf von sechs Durchstechflaschen pro 21-Tage-Zyklus [2 *3 Durchstechflaschen].

Für die Berechnung des Verbrauchs pro Monat wird ein durchschnittlicher Wert von 4,33 Wochen pro Monat angesetzt [52 Wochen/12 Monate]. Dies entspricht 1,44 Zyklen pro Monat [4,33 Wochen/3 Wochen].

Der Verbrauch an Durchstechflaschen Eribulin pro Monat beläuft sich demnach gerundet auf einen Wert von 9 [6 Durchstechflaschen pro Zyklus*1,44 Zyklen pro Monat].

4. **Schritt: Abbildung von Dosisverzögerungen und Dosisreduktionen**

Gemäß der Fachinformation zu Halaven[®] (Eribulin) kann es im Einzelfall notwendig sein, die empfohlene Dosis Eribulin von 1,23 mg/m², aufgrund von hämatologisch veränderten Laborwerten oder aufgrund nicht-hämatologischer Ursachen, wie z.B. eingeschränkter Nierenfunktion, zu reduzieren oder die Verabreichung der Dosis zu verzögern. Die Voraussetzungen für eine Dosisreduktion oder Dosisverzögerung werden in Abschnitt 3.4 zur qualitätsgesicherten Anwendung von Eribulin ausführlich dargestellt. Zu beachten ist, dass eine einmal gesenkte Dosis nicht wieder erhöht werden darf (1).

Um Dosisreduktionen und Dosisverzögerungen bei der Berechnung der Patientenzahlen von Eribulin abzubilden, wurde der ermittelte Verbrauch an Durchstechflaschen pro Monat um eine zu erwartende sog. „Compliance-Rate“ von 85 % adjustiert. Grundlage dieser Berechnung sind die Ergebnisse der Studie 301, wonach sich die durchschnittlich verabreichte Dosis Eribulin auf 87 % belief. Es wird angenommen, dass sich außerhalb der Vorgaben durch die Einschlusskriterien einer klinischen Studie die Compliance-Rate weiter leicht reduzieren wird, weshalb in dieser Berechnung eine Compliance-Rate von 85 % angesetzt wird.

Hierdurch ergibt sich ein adjustierter Verbrauch von gerundet sieben Durchstechflaschen pro Monat [9 Durchstechflaschen*0,85] (20).

5. **Schritt: Anpassung an die angenommene Behandlungsdauer**

Innerhalb eines Jahres wird eine Behandlung über einen Zeitraum von fünf Zyklen angenommen. Der Grund hierfür ist, dass in der Realität Chemotherapien für die in diesem Dossier zugrunde gelegte Population (Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs) praktisch nie über einen Zeitraum von einem Jahr gegeben werden, sondern in der Regel nur bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder der Unverträglichkeit des Arzneimittels. Die durchschnittliche Dauer der Therapie mit Eribulin in der Studie 305 waren 3,9 Monate. Ein Behandlungszeitraum von fünf Zyklen [3,9 Monate* 1,44 Zyklen pro Monat] erscheint vor der durchschnittlichen Therapiedauer in der Studie 305 als angemessener Wert für die Ermittlung der Patientenzahl (21).

Um dem Sachverhalt der durchschnittlichen Therapiedauer deutlich unter einem Jahr Rechnung zu tragen, wird eine sogenannte Drop-out-Rate in das Modell eingeführt.

Mittels dieses Vorgehens wurden die aus den HERA-Daten ermittelten abgegebenen Durchstechflaschen in Patientenzahlen überführt. Aufgrund der zeitlich verzögerten Datenmeldung von teilweise mehreren Monaten liegen für den Zeitraum ab Mai 2014 noch keine belastbaren Daten vor.

Um den Versorgungsanteil an der unter 3.2.4 ermittelten GKV-Zielpopulation für den Zeitraum ab Mai 2014 abzubilden, wurden die ermittelten monatlichen Patientenzahlen der Jahre 2012 (3.267 Patienten), 2013 (3.691 Patienten) sowie Januar bis einschließlich April 2014 (1.267 Patienten) mittels linearer Regression für die Monate Mai und Juni 2014 hochgerechnet.

Das bisher dargestellte Vorgehen sowie die entsprechend ermittelten Patientenzahlen beziehen sich auf das bis 26. Juni 2014 gültige Anwendungsgebiet von Eribulin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung der fortgeschrittenen Brustkrebsbehandlung.

Gemäß dem diesen Dossier zugrundeliegenden seit 27. Juni 2014 gültigen Anwendungsgebiet müssen für die Abschätzung des Versorgungsanteils von Eribulin ab Juli 2014 ebenfalls solche Patienten berücksichtigt werden, die nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung einen weiteren Progress erlitten haben.

Zur Abschätzung der Patienten der zweiten Therapielinie wurde das Modell um zwei weitere Berechnungsschritte für den Zeitraum ab Juli 2014 erweitert.

6. Schritt: Abschätzung der zu erwartenden Patienten in der zweiten Therapielinie

Wie in Abschnitt 3.2.4 für die Ableitung der Zielpopulation von Eribulin dargelegt berichtet alleine die Erhebung der AGO Organkommission Mamma Informationen zur Anzahl vorangegangener Chemotherapien im Bereich des metastasierten Brustkrebs. Demnach werden 27,4 % der metastasierten Patienten in der zweiten sowie 16,3 % in der dritten Therapielinie behandelt. Es finden sich keine Angaben zu Therapielinien nach der dritten Therapielinie.

Für die Abschätzung der Patientenzahlen in der zweiten Therapielinie wurden die ermittelten Patientenzahlen der neu mit Eribulin behandelten Patienten des Zeitraums von Juni 2011 bis November 2012 zugrunde gelegt und gemäß des Verhältnisses der in der Erhebung der AGO Organkommission Mamma berichteten prozentualen Verteilung auf die zweite und dritte Therapielinie mit einem Faktor von 1,6809815 (24,7%/16,3%) multipliziert. Dieses Vorgehen bietet den Vorteil, dass der schrittweise Zuwachs der Zahl behandelter Patienten nach Zulassung des neuen, erweiterten Anwendungsgebietes von Eribulin abgebildet wird. Aufgrund der Tatsache, dass hierfür die auf Basis der HERA-Daten ermittelten Patientenzahlen nach

Markteinführung von Eribulin herangezogen werden entspricht dies einer realistischerweise zu erwartenden Entwicklung der Patientenzahlen.

7. **Schritt: Ermittlung der Gesamtpatientenzahl von Eribulin**

Unter der Annahme einer kontinuierlichen Weiterentwicklung des Versorgungsanteils für die Patienten der dritten und weiteren Therapielinien wurden die bis einschließlich April 2014 auf Grundlage der HERA-Daten ermittelten Patientendaten ebenfalls für den Zeitraum bis einschließlich Dezember 2014 mittels linearer Regression fortgeschrieben. Mittels Addition der in Schritt 6 ermittelten Patienten der zweiten Therapielinie ergibt sich die zu erwartende Gesamtpatientenzahl von Eribulin.

Für den Zeitraum von Januar 2014 bis einschließlich Dezember 2014 ist demnach von einer Gesamtpatientenzahl für Eribulin von 4.650 Patienten auszugehen. Dies entspricht einem Versorgungsanteil an der unter 3.2.4 dargestellten GKV-Zielpopulation zwischen 61,3 % und 90,3 % [$4.650 \cdot 100 / 7.587$ und $4.650 \cdot 100 / 5.147$].

Aufgrund des packungsabsatzbasierten Wesens der HERA-Daten ist eine Unterteilung nach Subpopulation oder HER2-Status nicht möglich.

Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist ebenso mangels geeigneter Daten nicht möglich.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Betreffend der Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen Daten aus der Erhebung der AGO Organkommission Mamma vor (22). Hier wird die prozentuale Verteilung bezüglich einzelner Chemotherapeutika sowie Anti-HER2/neu-Therapien berichtet. Demnach erhalten 31% der Patienten mit metastasiertem Brustkrebs in der zweiten Therapielinien eine Chemotherapie mit Capecitabin, 20,2% mit Vinorelbin, 29% eine Therapie mit Taxanen (Paclitaxel 19,7% + nab-Paclitaxel 5,9% + Docetaxel 3,9%) sowie 9% eine Therapie mit Anthrazyklinen (Doxorubicin 6,5% + Epirubicin 2,5%). Die Behandlung HER2/neu-positiver Patienten erfolgt in der zweiten Therapielinie in 58% der Fälle mit einer Trastuzumab-Monotherapie, in 22% mit einer Lapatinib-Monotherapie sowie bei 7% mit einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab und Lapatinib. Zum Versorgungsanteil für eine Therapie aus Lapatinib in Kombination mit Capecitabin konnten keine Daten gefunden werden.

Kontraindikation für die Behandlung mit Eribulin

Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von Halaven® (Eribulin) mit Stand Juni 2014 darf Halaven® im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile sowie in der Stillzeit nicht angewendet werden (Quelle FI). Genauere Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sowie der Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation finden sich in Abschnitt 3.4.1.

Versorgungskontext, Patientenpräferenzen und Therapieabbrüche

Wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt gilt der lokal fortgeschrittene und metastasierte Brustkrebs als meist nicht heilbare Erkrankung. Die Therapiewahl sollte patientenindividuell insbesondere unter Berücksichtigung der Wünsche der Patienten, unter dem Aspekt der Lebensqualität sowie der Therapie-assoziierten Langzeittoxizität erfolgen.

Im Kontext des Krankheitsbildes wird bei Krankheitsprogression regelhaft die Chemotherapie abgebrochen. Dasselbe gilt beim Auftreten nicht tolerabler Toxizität.

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

Aufgrund der bereits im 5. Schritt oben beschriebenen Unterschiede in der berücksichtigten Behandlungsdauer zwischen der Berechnung der beschriebenen Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 und des zu erwartenden Versorgungsanteils von Eribulin kann der hier errechnete, erwartete Versorgungsanteil nicht in Bezug zu den Jahrestherapiekosten pro Patient in Tabelle 3-35 und Tabelle 3-36 gesetzt werden. Schon allein die Anzahl der Zyklen in Tabelle 3-14 von 17 und die hier zugrunde gelegten fünf Zyklen verbieten dies, da sonst eine dramatische Überschätzung der zu erwartenden, der GKV tatsächlich entstehenden Therapiekosten für Eribulin resultieren würde.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Angaben zu Kosten, Verbrauch und zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen

Zur Informationsbeschaffung von Abschnitt 3.3. wurde die online Version der Lauer Taxe über Webapo (www.lauer-fischer.de) herangezogen. Hieraus wurden umfassende Informationen zu den relevanten Arzneimitteln entnommen, wie beispielsweise Artikelname, Normgröße, Wirkstoff, Menge, Einheit, Darreichungsform, Festbetrag, ATC-Code und DDD-Faktor. Zudem basieren die Preisangaben zur Bestimmung des preisgünstigen Präparates auf den Angaben der Lauer Taxe über Webapo. Hierfür relevant sind insbesondere der Herstellerabgabepreis, der Herstellerrabatt, Taxe-EK und Taxe-VK. Aus Urheberrechtsgründen kann für die Informationen aus der Lauer Taxe über WEBAPO® kein Dokument als Pdf im Modul 5 angehängt werden.

Darüber hinaus fließt der zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband vereinbarte Apothekenabschlag nach § 130 SGB V in die Bestimmung des preisgünstigen Präparates ein (19).

Die Angaben zum Anwendungsgebiet, zum Behandlungsmodus, zur Behandlungsdauer und zu zusätzlich erforderlichen Leistungen wurden den aktuellen Fachinformationen der identifizierten Präparate gemäß FachInfo-Service (Fachinformationsverzeichnis Deutschland) der Rote Liste® Service GmbH (www.rote-liste.de) entnommen. Für den Fall, dass in der Rote Liste® keine Fachinformation für ein Präparat identifiziert werden konnte, so wurde auf der Webseite des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers recherchiert. Wenn auch hier keine Fachinformation identifiziert werden konnte, so wurde auf die Informationen Bezug genommen, die in WEBAPO® angegeben sind.

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. Eisai Europe Ltd. Fachinformation HALAVEN® 0,44mg/ml Injektionslösung. Stand Juni 2014.
2. TAD Pharma. Fachinformation Ecansya® 500 mg Filmtabletten. Stand September 2013. 2013.
3. Accord Healthcare Ltd. Fachinformation Docetaxel Accord 20 mg/1 ml. Stand November 2013. 2013.
4. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2010.
5. PharmaCept. Fachinformation AdriaCept® Lösung 50 mg Blasen-Instillations-Set. Stand März 2009. 2009.
6. Ribosepharm. Fachinformation Riboepi®. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2012.
7. SUN Pharmaceuticals Germany. Fachinformation Paclitaxel SUN 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2010.
8. Celgene Europe Limited. Fachinformation Abraxane 5 mg/ml. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2013.
9. CANCERNOVA. Fachinformation Navin 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2010.
10. HEXAL AG. Fachinformation Vinorelbin NC 10 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2013.
11. Zyo Pharma. Fachinformation Epirubicin Zyo® . Stand März 2010. 2010.
12. PIERRE FABRE PHARMA. NAVELBINE® 20 mg/30 mg/80 mg Weichkapseln. Stand November 2013. 2013.
13. GlaxoSmithKline. Fachinformation Tyverb®. Stand Juli 2013. 2013.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Vom 19. April 2012.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Vom 19. April 2012. BAnz AT 15062012 B3 [Internet]. 2012 [zuletzt abgerufen am 06.06.2014]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1476/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin.pdf.
 16. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. 2014.
 17. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung. 2009 [zuletzt abgerufen am 06.06.2014]. Verfügbar unter: http://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile.
 18. Spindeldreier K, Thiesen J, Lipp H-P, Krämer I. Physico-chemical stability of eribulin mesylate containing concentrate and ready-to-administer solutions. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2013;1078155213492449.
 19. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013. 2013.
 20. Eisai Europe Ltd. Data on File: Modell zur Abschätzung des Versorgungsanteils von Eribulin. 2014.
 21. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): A phase 3 open-label randomised study. *The Lancet*. 2011b;377(9769):914-23.
 22. Jackisch C, Predehl S, Lamparter C, Albert U-S, Bauerfeind I, Dall P, et al. Die Therapie des metastasierten Mamma-Karzinoms in Deutschland 2012: Erhebung von Zentrumsdaten (Behandlungsvolumen) und Dokumentation der Behandlungsverläufe Mai - September 2012. 2012 [zuletzt abgerufen am 06.06.2014]. Verfügbar unter: <http://www.ago-online.de/de/fuer-mediziner/leitlinienempfehlungen/mamma/>.

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 folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Eribulin wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Halaven[®] (Eribulin) mit Stand Juni 2014 übernommen (1).

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Halaven[®]-Behandlung soll in Zentren durchgeführt werden, die auf die Gabe von zytotoxischen Chemotherapien spezialisiert sind, und darf nur unter der Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit Erfahrung in der fachgerechten Anwendung von zytotoxischen Arzneimitteln erfolgen.

Dosierung, Art, und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis Eribulin als gebrauchsfertige Lösung beträgt 1,23 mg/m², die an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös gegeben werden sollte.

Zur Beachtung

In der EU bezieht sich die empfohlene Dosis auf die Base des wirksamen Bestandteils Eribulin. Die Berechnung der einem Patienten zu verabreichenden individuellen Dosis muss sich auf die Stärke der gebrauchsfertigen Lösung beziehen, die 0,44 mg/ml Eribulin enthält, und auf die Dosisempfehlung von 1,23 mg/m². Die weiter unten aufgeführten Empfehlungen für die Reduktion der Dosis beziehen sich ebenfalls auf die zu verabreichende Dosis Eribulin basierend auf der Stärke der gebrauchsfertigen Lösung.

In der zulassungsrelevanten EMBRACE-Studie, der entsprechenden Publikation und in einigen anderen Regionen, wie z. B. in den USA und in der Schweiz, bezieht sich die empfohlene Dosis auf das Salz (Eribulinmesylat).

Da es zu Übelkeit und Erbrechen kommen kann, sollte eine antiemetische Prophylaxe, einschließlich Kortikosteroiden, in Erwägung gezogen werden.

Art der Anwendung

Die Dosis kann in bis zu 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt werden. Sie darf nicht mit 5 %iger Glucoselösung zur Infusion verdünnt werden. Die Hinweise zur Verdünnung und die Informationen bezüglich der Handhabung von zytotoxischen Arzneimitteln im Abschnitt 6.6 der Fachinformation sind zu beachten. Vor der Anwendung muss für einen guten periphervenösen Zugang oder einen frei zugänglichen Zentralvenenkatheter gesorgt sein. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass Eribulin eine blasenbildende oder hautreizende Substanz ist. Im Fall einer Extravasation ist eine symptomatische Behandlung durchzuführen.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Dosisverzögerung während der Behandlung

Die Gabe von Halaven[®] an den Tagen 1 oder 8 soll verschoben werden, wenn folgende Gründe vorliegen:

- Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $<1 \times 10^9/l$
- Thrombozyten $<75 \times 10^9/l$
- Nicht-hämatologische Toxizitäten 3. oder 4. Grades

Dosisreduktion während der Behandlung

Die nachfolgende Tabelle enthält Empfehlungen für Dosisreduktionen bei der Weiterbehandlung mit Eribulin. Wenn die Eribulindosis einmal gesenkt worden ist, darf sie nicht wieder erhöht werden.

Tabelle 3-38: Empfehlungen für Dosisreduktionen

Nebenwirkung nach der vorangegangenen HALAVEN Gabe	Empfohlene Dosis Eribulin
Hämatologisch:	
ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l für mehr als 7 Tage	0,97 mg/m ²
ANC < 1 x 10 ⁹ /l Neutropenie mit Fieber oder einer Infektion als Komplikation	
Thrombozyten < 25 x 10 ⁹ /l Thrombozytopenie	
Thrombozyten < 50 x 10 ⁹ /l Thrombozytopenie mit einer Blutung als Komplikation oder Notwendigkeit einer Blut- oder Thrombozytentransfusion	
Nicht-hämatologisch:	
Jede Nebenwirkung 3. oder 4. Grades im vorangegangenen Zyklus	
Wiederauftreten hämatologischer oder nicht-hämatologischer Nebenwirkungen der oben genannten Art	
Trotz Dosisreduktion auf 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Trotz Dosisreduktion auf 0,62 mg/m ²	Ein Absetzen der Behandlung erwägen

Quelle: Eisai Europe Ltd (1)

Weitere Empfehlungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion aufgrund von Lebermetastasen soll die Dosierung in Abhängigkeit des Grades der Einschränkung der Leberfunktion entsprechend den Angaben der Fachinformation verringert werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion aufgrund von Zirrhose ist eine engmaschige Überwachung ratsam, da möglicherweise Dosisanpassungen notwendig sind.

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Creatininclearance <40 ml/min) kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Es wird zur Vorsicht und zu einer engmaschigen Sicherheitsüberwachung geraten.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämatologie

Myelosuppression ist dosisabhängig und manifestiert sich vorwiegend in Form einer Neutropenie (Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Vor der Gabe jeder Dosis Eribulin sollte bei allen Patienten ein Differential-Blutbild angefertigt werden. Eine Eribulinbehandlung sollte nur bei Patienten mit ANC-Werten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $>100 \times 10^9/l$ eingeleitet werden.

Eine schwere Neutropenie kann durch die Anwendung von G-CSF oder einer vergleichbaren Substanz nach dem Ermessen des Arztes in Übereinstimmung mit den relevanten Leitlinien behandelt werden.

Periphere Neuropathie

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen für eine periphere motorische oder sensorische Neuropathie überwacht werden. Die Entwicklung einer schweren peripheren Neurotoxizität erfordert ein Hinausschieben der Gabe oder Reduktion der Dosis.

QT-Verlängerung

Ein EKG Monitoring wird empfohlen bei Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmie oder gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln die das QT-Intervall verlängern, inklusive Antiarrhythmika Klasse Ia und III sowie Elektrolytstörungen. Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie sollte vor der Einleitung einer Therapie mit Eribulin korrigiert und diese Elektrolyte sollten während der Therapie regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit einem kongenitalen Long-QT-Syndrom sollte eine Behandlung mit Eribulin vermieden werden.

Anwendung in Kombination mit Anti-HER2-Therapie

Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Eribulin mit Anti-HER2-Therapeutika sind noch nicht nachgewiesen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Halaven[®] sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie eine Schwangerschaft vermeiden müssen, während sie selbst oder ihr männlicher Partner mit Halaven[®] behandelt werden, und dass sie während der Behandlung sowie für bis zu 3 Monate nach der Behandlung eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden müssen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eribulin / Metabolite beim Menschen oder beim Tier in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden und daher darf Halaven[®] während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Männliche Patienten sollten sich vor der Behandlung bezüglich der Konservierung von Sperma beraten lassen, da die Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit durch die Behandlung mit Halaven[®] besteht.

Überdosierung

Es ist kein Antidot für eine Eribulinüberdosierung bekannt. Im Fall einer Überdosierung muss der Patient engmaschig überwacht werden. Die Behandlung einer Überdosierung sollte unterstützende medizinische Maßnahmen zur Kontrolle der auftretenden klinischen Manifestationen beinhalten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eribulin wird vorwiegend (bis zu 70 %) über die Galle ausgeschieden. Es ist bisher nicht bekannt, welches Transportprotein an diesem Prozess beteiligt ist. Die vollständige Hemmung des Transports könnte theoretisch zu einem mehr als 3-fachen Anstieg der Plasmakonzentrationen führen. Die Anwendung von Substanzen, die hepatische Transportproteine, wie z. B. organische Aniontransportproteine (OATP), P-Glykoprotein (Pgp), Multidrug-Resistant-Proteine (MRP) usw. hemmen, gleichzeitig mit Eribulin wird nicht empfohlen. Zu den Inhibitoren dieser Transportproteine zählen u. a. Cyclosporine, Ritonavir, Saquinavir, Lopinavir und bestimmte andere Proteasehemmer, Efavirenz, Emtricitabin, Verapamil, Clarithromycin, Quinin, Quinidin, Disopyramid usw.

Die gleichzeitige Behandlung mit induzierenden Arzneistoffen wie, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) wird nicht empfohlen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese Arzneimittel zu einer Absenkung der Plasmaspiegel von Eribulin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Induktoren ist Vorsicht geboten, weil möglicherweise ein Risiko für die Minderung der Wirksamkeit des Arzneimittels besteht.

Mit CYP3A4-Hemmern sind keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten, sofern sie keine potenten Pgp-Hemmer sind. Die Eribulin-Exposition (AUC und C_{max}) wurde von dem CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol nicht beeinflusst.

Wirkungen von Eribulin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In-vitro-Daten haben gezeigt, dass Eribulin eine schwache Hemmwirkung auf das für die Metabolisierung von Wirkstoffen wichtige Enzym CYP3A4 hat. In-vivo-Daten liegen dazu nicht vor. Bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen mit einem engen therapeutischen Fenster, die hauptsächlich über den von CYP3A4 vermittelten Stoffwechselweg eliminiert werden (wie z. B. Alfentanil, Ciclosporin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus), ist Vorsicht geboten und es wird empfohlen, den Patienten auf Nebenwirkungen zu überwachen.

In den klinisch relevanten Konzentrationen übt Eribulin keine hemmende Wirkung auf die CYP-Enzyme CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oder 2E1 aus.

Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Eribulin unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers (Stand: Juni 2014) relevante Fachinformation ist [Modul 5](#) beigelegt.

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.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang II des European Assessment Reports (EPAR) – Product Information übernommen (2).

II B: Bedingungen oder Beschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

II C: Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der - nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten - Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichende Bedingungen für das Inverkehrbringen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertenden 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.

Nicht zutreffend.

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.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem European Assessment Report (EPAR) für Halaven[®] Eribulin der EMA (Stand 20.01.2011) entnommen (3).

Tabelle 3-39: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routinen und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (Routinen und zusätzliche Maßnahmen)
Myelosuppression und damit assoziierte Infektionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Planung klinischer Studien im Hinblick auf den Schutz der Teilnehmersicherheit (z. B. Monitoring, Ausschlusskriterien, UE-Meldung)	Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation (SmPC) vor dem möglichen Auftreten einer dosisabhängigen Myelosuppression, sowie der Hinweis, dass vor jeder Dosis Eribulin bei allen Patienten eine Blutbildkontrolle erforderlich ist. Außerdem der Hinweis, dass Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine höhere Inzidenz von Neutropenie 4. Grades oder febriler Neutropenie zeigen können. Informationen über die Inzidenz von Myelosuppression und damit assoziierten Infektionen auch in Abschnitt 4.8 der Fachinformation (SmPC).
Periphere Neuropathie	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Sicherheitsanalysen der laufenden Phase-2-Studie (E7389-G000-209) zur Bewertung von Unterschieden in der Entwicklung von Neurotoxizität während der Behandlung mit Eribulin. Die Berichte bezüglich der Heilungsrate und der Zeit bis zum Verschwinden peripherer Neuropathien basieren auf den Ergebnissen von Studie E7389-G000-209. Planung klinischer Studien im Hinblick auf den Schutz der Teilnehmersicherheit (z. B. Monitoring, Ausschlusskriterien, UE-Meldung)	Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation (SmPC) bezüglich der Überwachung von Patienten auf Anzeichen für eine periphere und sensorische Neuropathie. Informationen über Inzidenz und Verlauf der Neuropathie auch in Abschnitt 4.8 der Fachinformation (SmPC).

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routinen und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (Routinen und zusätzliche Maßnahmen)
Übelkeit/Erbrechen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Hinweise zur bedarfsabhängigen Anwendung von Antiemetika in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (SmPC). Informationen über die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen in Abschnitt 4.8 der Fachinformation (SmPC)
Depression & Insomnie	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Informationen über die Inzidenz und den Verlauf von Insomnie und Depression in Abschnitt 4.8 der Fachinformation (SmPC)
Tachykardie	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Informationen über die Inzidenz und den Verlauf der Tachykardie in Abschnitt 4.8 der Fachinformation (SmPC)
Unerwünschtes Schwangerschaftsergebnis	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Warnhinweis bezüglich der Vermeidung von Eribulin in der Schwangerschaft, sofern der Nutzen die Risiken nicht übersteigt, in Abschnitt 4.6 der Fachinformation (SmPC)
Infertilität beim Mann	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Informationen über die testikuläre Toxizität sowie der Hinweis auf die Beratung männlicher Patienten bezüglich der Konservierung von Sperma vor der Behandlung in Abschnitt 4.6 der Fachinformation (SmPC)

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routinen und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (Routinen und zusätzliche Maßnahmen)
Wichtige Informationen:		
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorlage separater Diagramme zum Zusammenhang zwischen AUC und S-Bilirubin, PT und S-Albumin basierend auf den Daten der Studie zur eingeschränkten Leberfunktion (E7389-E044-108) innerhalb von 6 Monaten nach Zulassung. - Eine Unterstützung zur Extrapolation der Ergebnisse von Patienten mit Metastasen auf Patienten mit Leberzirrhose, basierend auf der verfügbaren wissenschaftlichen Literatur, wird innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung zur Verfügung gestellt. 	<ul style="list-style-type: none"> - Die Anwendung von Eribulin bei Patienten mit schweren Einschränkungen der Leberfunktion (Child-Pugh C) wurde bisher nicht untersucht. Eine Reduktion der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) und mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh B) wird empfohlen. - Alle zu Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion gemeldeten unerwünschten Ereignissen werden in der Phase nach Marktzulassung genaustens überwacht. <p>Eine Dosisempfehlung kann aufgrund einer oder mehrerer dieser Variablen vorgeschlagen werden</p> <p>Erwogen wird eine angemessene Anfangsdosis bei eingeschränkter Leberfunktion aufgrund von Leberzirrhose unter Berücksichtigung der möglichen Unsicherheit.</p>
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen:</p> <p>Darstellung und Diskussion der verfügbaren umfangreichen Daten aus der NCI-Studie und der gepoolten Studiendaten in separaten Diagrammen unter Verwendung der Nierenfunktion als kontinuierlicher Variable innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ausgehend von der pharmakokinetischen Analyse des Kollektivs ist durch die eingeschränkte Nierenfunktion keine signifikante Beeinflussung der Exposition gegenüber Eribulin zu erwarten. - Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion werden keine spezifischen Dosisanpassungen empfohlen. - Alle zu Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gemeldeten unerwünschten Ereignissen werden in der Phase nach der Marktzulassung streng überwacht. <p>- Auf der Grundlage der verfügbaren Informationen werden geeignete Behandlungsempfehlungen für Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen unterschiedlichen Grades für die Aufnahme in die Fachinformation (SmPC) erwogen.</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routinen und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (Routinen und zusätzliche Maßnahmen)
Patienten mit kardiovaskulären Einschränkungen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	<p>- Eribulin wurde bisher nicht an Kollektiven mit signifikanten Einschränkungen des Herz-Kreislaufsystems untersucht, und Patienten mit Herzdekompensation > NYHA Grad II, instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate oder schweren Arrhythmien in der Vorgeschichte waren von den Studien ausgeschlossen.</p> <p>- Für Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion werden keine speziellen Dosisanpassungen empfohlen.</p> <p>- Alle zu Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion gemeldeten unerwünschten Ereignisse werden in der Phase nach der Markteinführung streng überwacht.</p>
Ältere Patienten	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	<p>- Für ältere Patienten werden keine altersabhängigen Dosisanpassungen empfohlen.</p> <p>- Alle zu älteren Patienten gemeldeten unerwünschten Ereignisse werden in der Phase nach Markteinführung streng überwacht.</p>
Männliche Patienten	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	- Eribulin wurde an männlichen Patienten mit Brustkrebs nicht untersucht, aber Männer haben an Eribulin-Studien zur Behandlung von Prostatakrebs und Lungenkrebs teilgenommen.
Schwangere	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Alle Berichte über Schwangerschaften in der Phase nach Markteinführung werden intensiv verfolgt und im PSUR (Periodic Safety Update Report) gemeldet.
Arzneimittelinteraktionen	<p>Zusätzliche Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 6 Monaten nach Marktzulassung wird ein Vorschlag für eine Liste mit potenten Inhibitoren von Hemmern der hepatischen Aufnahme- und Efflux-Transportproteine, die an der biliären Ausscheidung von Eribulin beteiligt sein könnten, vorgelegt. • Innerhalb von 12 Monaten nach der Marktzulassung werden groß angelegte In-vitro-Studien 	<p>Diese Liste kommt für den Einschluss in die Fachinformation in Betracht. Darüber hinaus werden auch Behandlungsempfehlungen für Situationen, in denen eine Begleitbehandlung u. U. nicht ausgeschlossen werden kann, erwogen.</p> <p>Wenn ein Transportprotein identifiziert worden ist, das wahrscheinlich an der Ausscheidung von Eribulin beteiligt ist, wird die Fachinformation entsprechend aktualisiert und um die verfügbaren</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routinen und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (Routinen und zusätzliche Maßnahmen)
	<p>zur Identifikation des an der umfangreichen biliären Ausscheidung von Eribulin beteiligten Transportproteins durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 6 Monaten nach der Marktzulassung werden in-vivo-Daten zur Untermauerung der Rolle von Ketoconazol als P-gp-Inhibitor vorgelegt und die Frage, ob Ketoconazol weniger potent ist als die in klinischen Studien verwendeten 3A4-Inhibitoren, wird diskutiert. Ferner wird untersucht, ob die klinischen Daten dahingehend auswertbar sind, dass sich beantworten lässt, ob der Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren wahrscheinlich eine Wechselwirkung zu Grunde liegt oder ob die Zunahme von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen andere Gründe haben kann. 	Informationen ergänzt.

Da es keine wesentlichen Änderungen im Sicherheitsprofil von Eribulin (Halaven®) gibt, wurde im Rahmen des Änderungsverfahrens kein aktualisierter Risk-Management-Plan (RMP) eingereicht. Die „Summary of Ongoing Safety Concerns“ der während des Änderungsverfahrens relevanten Version des RMP (V2.0) ist dem aktuellen CHMP extension of indication variation assessment report (4) entnommen und nachfolgend aufgeführt:

Tabelle 3-40: „Summary of Ongoing Safety Concerns“

Wichtige identifizierte Risiken	<ol style="list-style-type: none"> 1. Myelosuppression und begleitende Infektionen 2. Periphere Neuropathie 3. Übelkeit/Erbrechen 4. Depression und Schlaflosigkeit 5. Tachykardie 6. Disseminierte intravasale Koagulopathie
Wichtige potenzielle Risiken	<ol style="list-style-type: none"> 1. Negative Auswirkungen auf die Schwangerschaft 2. Männliche Unfruchtbarkeit 3. Gastrointestinale Perforation
Wichtige fehlende Informationen	<p>Eingeschränkte Leberfunktion: Eribulin wurde nicht bei Patienten mit stark eingeschränkter</p>

	<p>Leberfunktion untersucht.</p> <p>Eingeschränkte Nierenfunktion:</p> <p>Aufgrund der populationspharmakokinetischen Analyse ist nicht zu erwarten, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion signifikante Auswirkungen auf die Eribulin-Exposition hat. Eribulin wird nur in sehr geringer Menge über die Niere ausgeschieden.</p> <p>Auf Verlangen der FDA wurde seit der letzten Aktualisierung des RMP eine Studie zur Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion begonnen: E7389-A001-106: Offene Phase-I-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit von HALAVEN bei Patienten mit Krebs und gleichzeitiger eingeschränkter Nierenfunktion. Die Studie wird voraussichtlich im März 2014 abgeschlossen sein. Eventuelle neue Erkenntnisse werden mitgeteilt und entsprechend umgesetzt werden.</p> <p>Eingeschränkte kardiovaskuläre Funktion:</p> <p>Eribulin wurde nicht bei Populationen mit signifikant eingeschränkter kardiovaskulärer Funktion untersucht, und Patienten mit anamnestisch bekannter dekompensierter Herzinsuffizienz > NYHA-Stadium II, instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt in den letzten sechs Monaten oder schweren Herzarrhythmien wurden bei den Studien ausgeschlossen.</p> <p>Ältere Patienten:</p> <p>Die Sicherheit von Eribulin (Eribulin) bei älteren Patienten ist nicht erwiesen, wenngleich die Brustkrebspopulation (Studien 201, 211 und 305, N=827) 138 Patienten (16,7%) \geq 65 Jahre und 17 Patienten (2,1%) \geq 75 Jahre umfasste. In Studien, bei denen 1222 Patienten mit verschiedenen Tumorarten mit Eribulin behandelt wurden, waren 310 Patienten (25,4%) \geq 65 Jahre und 66 Patienten (5,4%) \geq 75 Jahre alt. Das Nebenwirkungsprofil von Eribulin bei älteren Patienten (\geq 65 Jahre) war ähnlich wie das bei Patienten unter 65 Jahren. Bei älteren Patienten werden keine Dosisanpassungen aufgrund des Alters empfohlen.</p> <p>Männliche Patienten:</p> <p>Eribulin wurde nicht bei männlichen Patienten mit Brustkrebs untersucht; männliche Patienten haben jedoch an Eribulin-Studien zu Prostata- und Lungenkrebs teilgenommen. Das UE-Profil von Eribulin bei verschiedenen Tumorarten (einschließlich Brust-, Prostata- und Lungenkrebs) war in klinischen Studien weitgehend konsistent. Daher ist nicht zu erwarten, dass sich die Risiken einer Off-Label-Anwendung von Eribulin in onkologischen Indikationen signifikant von den oben beschriebenen unterscheiden würden. Es lassen sich jedoch keine Aussagen zu Tumorarten treffen, die nicht in klinischen Studien untersucht wurden.</p> <p>Kinder und Jugendliche:</p> <p>Es fand keine Exposition von Kindern und Jugendlichen in klinischen Studien statt.</p> <p>Schwangere:</p> <p>Es fand keine Exposition von Schwangeren in klinischen Studien statt.</p>
--	--

„Für die vorliegende Variation wurden keine wesentlichen neuen Risiken identifiziert. Über den bestehenden Rahmen hinausgehende Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden nicht als notwendig erachtet, um die Sicherheit des Präparats zu überwachen. Zu diesem Zeitpunkt ist daher keine Aktualisierung des RMP erforderlich. Es wird jedoch erwartet, dass die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen in zukünftigen RMP bei Bedarf aktualisiert wird (4)“.

Ergänzend zum oben dargestellten EU-Risk-Management-Plan des EPAR (Stand 20.01.2011) und der Tabelle aus dem aktuellen CHMP extension of indication variation assessment report hat das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee der EMA mit Schreiben vom 13. Juni 2014 die Gültigkeit des EU-Risk-Management-Plans Version 3.0 anerkannt (5). Aus Transparenzgründen werden zusätzlich in der folgenden Tabelle 3-41 die dort beschriebenen Risikominimierungsmaßnahmen als aktuelle Information dargestellt (6).

Tabelle 3-41: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans Version 3.0

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Myelosuppression	Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation, dass dosisabhängig Myelosuppression auftreten kann und daher vor der Gabe jeder Dosis Eribulin bei allen Patienten ein Differentialblutbild angefertigt werden sollte. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann es außerdem zu einer höheren Inzidenz von Neutropenie 4. Grades oder febriler Neutropenie kommen. Auch Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthält Angaben zur Inzidenz von Myelosuppression und assoziierten Infektionen.	Keine
Periphere Neuropathie	Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation bezüglich der Überwachung von Patienten auf Anzeichen für eine periphere oder sensorische Neuropathie. Auch Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthält Angaben zur Inzidenz und zum Verlauf von Neuropathien.	Keine
Übelkeit/Erbrechen	Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthält einen Hinweis auf die Anwendung von Antiemetika bei Bedarf. Abschnitt 4.8 enthält Angabe zur Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen.	Keine
Depression und Insomnie	Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthält Angaben zur Inzidenz von Insomnie und Depression.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Tachykardie	Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthält Angaben zur Inzidenz von Tachykardie.	Keine
Unerwünschte Schwangerschaftsergebnisse	Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthält einen Warnhinweis, dass Eribulin während der Schwangerschaft nicht angewendet werden soll, und wenn, dann nur sofern der Nutzen die Risiken übersteigt.	Keine
Männliche Infertilität	Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthält einen Hinweis auf testikuläre Toxizität und die Empfehlung an männliche Patienten, vor der Behandlung Sperma konservieren zu lassen.	Keine
Disseminierte intravasale Koagulopathie	Abschnitt 4.8 der Fachinformation wurde ein Hinweis auf das Auftreten von DIK hinzugefügt.	Keine
Gastrointestinale Perforation	Gegebenenfalls werden angemessene Maßnahmen wie z. B. eine Aktualisierung der Produktinformation ergriffen.	Keine
Eingeschränkte Leberfunktion	- Die Anwendung von Eribulin bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) wurde bisher nicht untersucht. Bei Patienten mit leicht (Child-Pugh A) und mittelschwer eingeschränkter (Child-Pugh B) Leberfunktion wird eine Reduktion der Anfangsdosis empfohlen.	Keine
Eingeschränkte Nierenfunktion	- Ausgehend von der populationspharmakokinetischen Analyse wird nicht erwartet, dass eine Einschränkung der Nierenfunktion einen signifikanten Einfluss auf die Eribulinexposition hat. - Auf der Grundlage der von Studie 106 verfügbaren Daten werden geeignete Behandlungsempfehlungen für Patienten mit unterschiedlichen Graden von Nierenfunktionseinschränkungen für die Aufnahme in die Fachinformation in Erwägung gezogen.	Keine
Kardiovaskuläre Erkrankungen	- Eribulin wurde bisher nicht an einer Patientenpopulation mit signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen untersucht und Patienten mit anamnestisch bekannter Herzinsuffizienz > NYHA Grad II, instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt innerhalb der vorausgegangenen sechs Monate	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	oder schweren Arrhythmien wurden von den Studien ausgeschlossen. Alle bei Patienten mit Herzerkrankungen gemeldeten unerwünschten Ereignisse werden im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen engmaschig überwacht.	
Ältere Patienten	- Abschnitt 4.2 und 4.8 der Fachinformation enthalten einen Hinweis darauf, dass keine Empfehlungen für altersspezifische Dosisanpassungen bei diesen Patienten bestehen.	Keine
Männliche Patienten	- Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthält einen Hinweis auf testikuläre Toxizität und die Empfehlung an männliche Patienten, vor der Behandlung Sperma konservieren zu lassen.	Keine
Schwangere	- Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthält den Hinweis, dass keine Daten über die Anwendung von Eribulin bei Schwangeren vorliegen und dass Eribulin während der Schwangerschaft nicht angewendet werden sollte, es sei denn, es ist unbedingt notwendig und dann nur nach einer sorgfältigen Abwägung der Bedürfnisse der Mutter und des Risikos für den Feten.	Keine
Kinder und Jugendliche	- Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthält den Hinweis, dass bei Kindern und Jugendlichen keine relevanten Anwendungsmöglichkeiten im Anwendungsgebiet Brustkrebs vorhanden sind.	Keine

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichende weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu benennen (1, 3).

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Zur Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die folgenden Quellen verwendet:

- Fachinformation Halaven[®], Stand Juni 2014 (1)
- Halaven: EPAR Product Information, Stand 14.08.2013 (2)
- Halaven: EPAR Public Assessment report, Stand 20.01.2011 (3)
- Halaven: CHMP extension of indication variation assessment report, Stand 22.05.2014 (4)
- Empfehlung des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee der EMA (5)
- Halaven: EU-Risk-Management-Plan Version 3.0 (6)

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Eisai Europe Ltd. Fachinformation HALAVEN® 0,44mg/ml Injektionslösung. Stand Juni 2014.
2. European Medicines Agency. Halaven: EPAR Product Information, 14/08/2013 Halaven -EMA/H/C/002084 -N/0012. Annex I-III B. 2013.
3. European Medicines Agency. Halaven: EPAR- Public Assessment report, Procedure No. EMA/H/C/002084. 20.01.2011.
4. European Medicines Agency (EMA). data on file: CHMP extension of indication variation assessment report. Procedure No.: EMA/H/C/002084/II/0011. 2014.
5. European Medicines Agency. Recommendation of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee on Periodic Safety Update Report. 13.06.2014.
6. Eisai Europe Ltd. RISK MANAGEMENT PLAN Product: Halaven (eribulin) (E7389). Version 3.0. 02.01.2014.