

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien,
Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin)

Vom 2. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15 Juli 2021 (BAnz AT 28.09.2021 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tucatinib wie folgt ergänzt:**

Tucatinib

Beschluss vom: 2. September 2021

In Kraft getreten am: 2. September 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Februar 2021):

TUKYSA wird angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. September 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin:

- Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben:

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; im Detail Nachteil bei Diarrhoe und Vorteil bei Dyspnoe
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie HER2CLIMB: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin

Studiendesign: laufende, doppelblinde Phase-2-RCT

Mortalität

Endpunkt	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin		Trastuzumab + Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] ^b p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben (Datenschnitt: 04.09.2019)					
	410	21,9 [18,3; 31,0] 130 (31,7)	202	17,4 [13,6; 19,9] 85 (42,1)	0,66 [0,50; 0,88] 0,005 AD: +4,5 Monate

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-26) und dem Addendum (A21-102) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin		Trastuzumab + Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] ^b p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS) (Datenschnitt: 04.09.2019)^e					
	410	8,1 [7,6; 9,6] 198 (48,3)	202	5,5 [4,3; 6,9] 112 (55,4)	0,535 [0,420; 0,682] <0,0001 AD: +2,6 Monate
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Datenschnitt: 04.09.2019)					
≥ 7 Punkte	217	n. e. [7,6; n. b.] 73 (33,6)	112	5,8 [4,3; n. b.] 42 (37,5)	0,81 [0,55; 1,18] 0,261
≥ 10 Punkte	217	n. e. [7,7; n. b.] 71 (32,7)	112	6,7 [4,3; n. b.] 40 (35,7)	0,82 [0,56; 1,21] 0,313

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der HER2CLIMB-Studie erhoben.

Nebenwirkungen (Datenschnitt: 04.09.2019)

Endpunkt	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin		Trastuzumab + Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] ^b p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)^c					
	404	0,13 [0,13; 0,16] ^d 401 (99,3)	197	0,26 [0,20; 0,33] ^d 191 (97,0)	-

Endpunkt	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin		Trastuzumab + Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] ^b p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^c					
	404	30,94 [21,39; n. b.] ^d 104 (25,7)	197	n. e. [11,04; n. b.] ^d 53 (26,9)	0,81 [0,58; 1,14] 0,232
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)^c					
	404	4,80 [3,55; 7,98] ^d 223 (55,2)	197	9,03 [4,14; 10,45] ^d 96 (48,7)	1,10 [0,87; 1,41] 0,427
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^e					
	404	n. e. 45 (11,1)	197	18,20 [16,26; n. b.] ^d	0,95 [0,55; 1,64] 0,846
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	404	0,23 [0,20; 0,26] 382 (94,6)	197	0,49 [0,43; 0,72] 162 (82,2)	1,91 [1,57; 2,31] <0,001 AD: -0,26 Monate
Diarrhö (PT, UEs)	404	0,49 [0,43; 0,53] 327 (80,9)	197	3,48 [2,14; 6,01] 105 (53,3)	2,39 [1,92; 2,99] <0,001 AD: -2,99 Monate
Alanin-Aminotransferase erhöht (PT, schwere UEs)	404	n. e. 22 (5,4)	197	n. e. 1 (0,5)	10,62 [1,43; 78,79] 0,021 ^f
Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT, schwere UEs)	404	n. e. 18 (4,5)	197	n. e. 1 (0,5)	8,81 [1,18; 65,94] 0,034 ^f
Dyspnoe (PT, schwere UEs)	404	n. e. 7 (1,7)	197	n. e. 10 (5,1)	0,31 [0,12; 0,83] 0,019 ^f
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein), ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (Nordamerika vs. Rest der Welt) ^c UEs exklusive der Ereignisse, die laut pU auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind (nicht enthalten sind die PTs „Krebsschmerzen“, „Tumorschmerzen“, „bösaertiger Pleuraerguss“ und					

„Tumorthrombose“ aus der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen [einschl. Zysten und Polypen]“).

^d Berechnung durch das IQWiG

^e Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente

^f ohne Stratifizierungsfaktoren

^g Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; pU = pharmazeutischer Unternehmer; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = Systemorganklasse; vs. = versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 1 350 bis 1 640 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tukysa (Wirkstoff: Tucatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juni 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tukysa-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tucatinib soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tucatinib	131 492,99 €
Capecitabin	2 374,25 €
Trastuzumab	36 433,48 €
Gesamt:	170 300,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin	
Lapatinib	40 974,38 €
Capecitabin	2 374,25 €
Gesamt:	43 348,63 €
Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor negativem Mammakarzinom)	
Lapatinib	32 779,50 €
Trastuzumab	39 598,26 €
Gesamt:	72 377,76 €
^a Es werden nur Kosten für Lapatinib in Kombination mit Capecitabin und Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab abgebildet. Daneben stellt Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Diese Arzneimitteltherapie ist jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Trastuzumab (in Kombination mit Tucatinib und Capecitabin)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Trastuzumab (in Kombination mit Lapatinib)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	52,1	3 699,10 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. September 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken