

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Trastuzumab-Deruxtecan (neues Anwendungsgebiet:
Mammakarzinom, HER2+, nach 1 Vortherapie)

Vom 2. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Januar 2023 (BAnz AT 01.03.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan gemäß dem Beschluss vom 2. Februar 2023 zu dem Anwendungsgebiet „inoperabler oder metastasierter HER2-positiver Brustkrebs, nach mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Trastuzumab-Deruxtecan

Beschluss vom: 2. Februar 2023
In Kraft getreten am: 2. Februar 2023
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Juli 2022):

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Februar 2023):

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Trastuzumab Emtansin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Trastuzumab Emtansin:

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-80) und dem Addendum (A22-126) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↔	Vorteile bei Symptomen im Armbereich, Nachteile bei Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhö. Insgesamt kein relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Vorteile bei der Rollenfunktion und kognitiven Funktion, Nachteile bei dem Körperbild. Insgesamt kein relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4).
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 DESTINY-Breast03: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin

Studiendesign: offen, randomisiert, kontrolliert

Datenschnitt vom 25. Juli 2022

Mortalität

Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Trastuzumab Emtansin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
	261	n. e. [40,5.; n. b.] 72 (27,6)	263	n. e. [34,0; n. b.] 97 (36,9)	0,64 [0,47; 0,87]; 0,004
Effektmodifikation durch das Merkmal Alter					
< 65 Jahre	212	n. e. [40,5.; n. b.] 55 (25,9)	206	37,7 [30,7; n. b.] 81 (39,3)	0,54 [0,39; 0,77] <0,001
≥ 65 Jahre	49	n. e. [26,3; n. b.] 17 (34,7)	57	n. e. 16 (28,1)	1,29 [0,65; 2,56] 0,463
Interaktion:					0,026

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)^c					
	261	28,8 [22,4; 37,9] 117 (44,8)	263	6,8 [5,6; 8,2] 171 (62,4)	0,33 [0,26; 0,43]; < 0,000001 AD = 22 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)					
Fatigue	261	5,6 [3,0; 9,9] 162 (62,1)	263	3,6 [2,8; 5,5] 157 (59,7)	0,83 [0,67; 1,04]; 0,103
Übelkeit und Erbrechen	261	2,8 [1,6; 3,0] 196 (75,1)	263	9,7 [8,3; 13,9] 118 (44,9)	1,99 [1,58; 2,51]; < 0,001 AD = 6,9 Monate
Schmerzen	261	8,5 [5,6; 14,5] 153 (58,6)	263	6,9 [5,3; 9,8] 138 (52,5)	0,88 [0,70; 1,12]; 0,297
Dyspnoe	261	23,3 [16,6; n. b.] 116 (44,4)	263	15,2 [11,7; 31,8] 103 (39,2)	0,85 [0,65; 1,12]; 0,237
Schlaflosigkeit	261	19,4 [10,7; n. b.] 129 (49,4)	263	12,7 [7,2; n. b.] 115 (43,7)	0,89 [0,69; 1,15]; 0,367
Appetitverlust	261	4,2 [2,9; 5,6] 166 (63,6)	263	10,3 [6,6; 20,5] 119 (45,2)	1,41 [1,11; 1,79]; 0,006 AD = 6,1 Monate
Verstopfung	261	5,6 [4,2; 8,3] 160 (61,3)	263	8,5 [5,7; 12,9] 125 (47,5)	1,24 [0,98; 1,57]; 0,077
Diarrhö	261	27,6 [17,1; n. b.] 116 (44,4)	263	n. e. [22,4; n. b.] 67 (25,5)	1,69 [1,24; 2,29]; < 0,001
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	261	5,7 [4,3; 11,0] 153 (58,6)	263	11,7 [8,3; 17,0] 115 (43,7)	1,23 [0,96; 1,58]; 0,094
Symptome im Brustbereich	261	n. e. [36,8; n. b.] 67 (25,7)	263	30,9 [27,9; n. b.] 58 (22,1)	0,84 [0,59; 1,20]; 0,340
Symptome im Armbereich	261	10,3 [7,7; 16,7] 147 (56,3)	263	5,6 [4,2; 9,0] 139 (52,9)	0,78 [0,62; 0,99]; 0,037 AD = 4,7 Monate
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten ^d				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)					
	261	31,5 [21,7; n. b.] 103 (39,5)	263	15,2 [12,0; n. b.] 96 (36,5)	0,79 [0,59; 1,05]; 0,105

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung					
globaler Gesundheitsstatus	261	6,9 [4,4; 10,4] 157 (60,2)	263	7,2 [5,7; 10,3] 137 (52,1)	1,00 [0,80; 1,27]; 0,993

körperliche Funktion	261	22,0 [14,5; 31,5] 122 (46,7)	263	17,2 [8,3; n. b.] 105 (39,9)	0,91 [0,70; 1,19]; 0,487
Rollenfunktion	261	11,6 [6,2; 21,7] 144 (55,2)	263	6,3 [4,7; 8,9] 142 (54,0)	0,75 [0,59; 0,96]; 0,019 AD = 5,3 Monate
emotionale Funktion	261	18,5 [13,0; 24,9] 127 (48,7)	263	11,1 [8,4; 15,2] 112 (42,6)	0,78 [0,60; 1,02]; 0,064
kognitive Funktion	261	10,3 [8,6; 14,8] 152 (58,2)	263	8,3 [4,8; 10,3] 136 (51,7)	0,78 [0,62; 1,00]; 0,045 AD = 2 Monate
soziale Funktion	261	7,3 [5,6; 11,8] 156 (59,8)	263	8,4 [5,8; 11,7] 132 (50,2)	0,99 [0,78; 1,25]; 0,893
EORTC QLQ-BR23 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung					
Körperbild	261	16,6 [10,7; 32,2] 127 (48,7)	263	31,2 [13,6; n. b.] 83 (31,6)	1,34 [1,01; 1,78]; 0,040 AD = 14,6 Monate
sexuelle Aktivität	261	n. e. 62 (23,8)	263	n. e. 57 (21,7)	0,93 [0,65; 1,34]; 0,717
Freude an Sex	keine verwertbaren Daten ^d				
Zukunfts- perspektive	261	32,5 [28,6; n. b.] 97 (37,2)	263	n. e. [21,2; n. b.] 74 (28,1)	1,02 [0,75; 1,38]; 0,917

Nebenwirkungen

Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Trastuzumab Emtansin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^e [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)^e					
	257	0,1 [n. b.] 256 (99,6)	261	0,2 [0,1; 0,2] 249 (95,4)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^e					
	257	n. e. 65 (25,3)	261	27,4 [22,7; n. b.] 58 (22,2)	0,65 [0,45; 0,95]; 0,024
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)^e					
	257	11,0 [7,0; 16,6] 145 (56,4)	261	8,0 [4,2; 13,1] 135 (51,7)	0,77 [0,61; 0,98]; 0,040 AD = 3 Monate

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^e					
	257	n. e. [38,2; n. b.] 55 (21,4)	261	n. e. 24 (9,2)	1,19 [0,73; 1,94]; 0,493
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs)	257	k. A. 0 (0)	261	k. A. 0 (0)	–
Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs)	257	n. e. 20 (7,8)	261	n. e. 52 (19,9)	0,32 [0,19; 0,54]; < 0,001
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	257	0,1 [0,1; 0,1] 239 (93,0)	261	2,8 [1,4; 6,5] 152 (58,2)	2,87 [2,33; 3,54]; < 0,001 AD = 2,7 Monate
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)	257	6,0 [2,9; 14,3] 155 (60,3)	261	15,1 [12,5; n. b.] 77 (29,5)	2,07 [1,57; 2,72]; < 0,001 AD = 9,1 Monate
Nasenbluten (PT, UEs)	257	n. e. 35 (13,6)	261	n. e. [21,8; n. b.] 46 (17,6)	0,42 [0,26; 0,66]; < 0,001
Pyrexie (PT, UEs)	257	n. e. 39 (15,2)	261	n. e. [28,4; n. b.] 42 (16,1)	0,46 [0,29; 0,74]; < 0,001
Unwohlsein (PT, UEs)	257	n. e. 30 (11,7)	261	n. e. 9 (3,4)	2,99 [1,41; 6,34]; 0,003
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)	257	n. e. 31 (12,1)	261	n. e. 5 (1,9)	4,23 [1,63; 11,03]; 0,001
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)	257	n. e. 41 (16,0)	261	n. e. 8 (3,1)	3,90 [1,82; 8,39]; < 0,001
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)	257	n. e. 16 (6,2)	261	n. e. 2 (0,8)	5,48 [1,25; 24,02]; 0,011
Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs)	257	n. e. 4 (1,6)	261	n. e. 12 (4,6)	0,31 [0,10; 0,96]; 0,031
Aspartataminotransferase erhöht (PT, schwere UEs)	257	n. e. 2 (0,8)	261	n. e. 14 (5,4)	0,12 [0,03; 0,55]; 0,001
Ermüdung (PT, schwere UEs)	257	n. e. 15 (5,8)	261	n. e. 2 (0,8)	5,28 [1,19; 23,48]; 0,015
Übelkeit (PT, schwere UEs)	257	n. e. 18 (7,0)	261	n. e. 1 (0,4)	17,02 [2,27; 127,73]; < 0,001

^a Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. 2-seitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen

^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^c Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; PFS gemäß BICR

^d Unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf; bis zum 1. Erhebungszeitpunkt drastisch sinkender Anteil in der Auswertung

^e Der pharmazeutische Unternehmer legt für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Auswertungen einschließlich Progression der Grunderkrankung vor

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-BR23 = Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; SOC = Systemorganklasse; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

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

ca. 3370–3750 Patientinnen und 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 Enhertu (Wirkstoff: Trastuzumab-Deruxtecan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. November 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten 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.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab-Deruxtecan	151 314,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Trastuzumab Emtansin	78 742,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Trastuzumab-Deruxtecan	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen	100 €	1	17,4	1 740 €
Trastuzumab Emtansin	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen	100 €	1	17,4	1 740 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab-Deruxtecan eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, eingesetzt werden können:

Erwachsene mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um ein in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Februar 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 2. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken