

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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Trastuzumab Emtansin

(neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung)

Vom 2. Juli 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin (Kadcycla®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	10
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung.....	11
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten	12
3.	Bürokratiekosten	15
4.	Verfahrensablauf	15

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Wirkstoffkombination Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) wurde am 1. Januar 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 18. Dezember 2019 hat Trastuzumab Emtansin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 10. Januar 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Wirkstoffkombination Trastuzumab Emtansin mit dem neuen Anwendungsgebiet (adjuvante Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resttumorkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen) eingereicht

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) gemäß Fachinformation

Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Trastuzumab Emtansin wie folgt bestimmt: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen

Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Aromatasehemmer Anastrozol, Exemestan und Letrozol, das Antiestrogen Tamoxifen, die GnRH-Analoga Goserelin und Leuprorelin, die Zytostatika Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, 5-Fluoruracil, Methotrexat, Paclitaxel und Vincristin und die HER-2-Antikörper Pertuzumab und Trastuzumab zugelassen.

Nicht berücksichtigt wurden hierbei Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das metastasierte Mammakarzinom.

zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt als nicht-medikamentöse Maßnahme prinzipiell eine Strahlentherapie in Betracht.

zu 3. Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Pertuzumab: Beschluss vom 20.12.2018

Richtlinien:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau (nicht verordnungsfähig)

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung):

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Gemäß nationalen sowie internationalen Leitlinien kann bei Patienten mit resezierbarem HER2-positiven frühen Brustkrebs sowohl ein neoadjuvanter als auch ein adjuvanter Therapieansatz verfolgt werden. Beide Ansätze werden insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens als gleichwertig angesehen. In diesem Zusammenhang wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patienten präoperativ bereits eine neoadjuvante Chemotherapie abgeschlossen und zugleich mit der anti-HER2 gerichteten Therapie begonnen haben. In diesem Fall wird in den Leitlinien übereinstimmend eine postoperative Fortführung der anti-HER2 gerichteten Therapie mit Trastuzumab empfohlen. Dabei sollte Trastuzumab insgesamt über einen Zeitraum von einem Jahr appliziert werden.

Eine adjuvante Strahlentherapie ist nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Einsatz als patientenindividuelle Therapieoption bleibt davon unberührt. Es wird zudem - analog den Leitlinienempfehlungen - davon ausgegangen, dass Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus eine zusätzliche endokrine Therapie erhalten.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin wie folgt bewertet:

Für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen, liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie KATHERINE vor. Bei der Studie KATHERINE handelt es sich um eine noch laufende, offene, kontrollierte, randomisierte Parallelgruppenstudie. In der Studie wurde Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab verglichen.

Die Studie wurde im April 2013 begonnen und umfasst insgesamt 1486 Patienten.

Laut Einschlusskriterien wurden in der Studie erwachsene Patienten mit HER2-positiven Mammakarzinom mit einer pathologisch nachgewiesenen Resterkrankung in der Brust oder den axillaren Lymphknoten untersucht, die im Resektat nach der Operation nachgewiesen wurde. Die Patienten mussten vor Studienbeginn adäquat vorbehandelt bzw. operiert worden sein. Dazu mussten sie neoadjuvant eine Taxan-basierte Chemotherapie und eine Trastuzumab-basierte HER2-gerichtete Therapie erhalten haben.

Die Studie wird weltweit in 28 Ländern durchgeführt.

Der erste Datenschnitt erfolgte nach dem Eintreten von 256 iDFS-Ereignissen (*invasive disease-free survival*; invasiv krankheitsfreies Überleben) am 25.07.2018. Dieser Datenschnitt wurde für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist in der Studie KATHERINE definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Hazard-Ratio: 0,70 [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,47; 1,05]; $p = 0,085$). Zum vorliegenden Datenschnitt liegt eine insgesamt geringe Anzahl an Ereignissen vor: 5,7 % vs. 7,5 % Todesfälle. Weitere geplante Interimsanalysen sowie die finale Analyse zum Gesamtüberleben aus der derzeit laufenden Studie stehen noch aus.

Zur Validität des Endpunktes DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Endpunktkategorie Mortalität, Daten basierend auf Ergebnissen des Endpunkts DFS vor. Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu der Beurteilung, dass die vorgelegte Validierungsstudie für das DFS nicht geeignet ist, die Validität von DFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung DFS nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben herangezogen.

Morbidität

Rezidive/ Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Patienten, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten, nachgewiesen im

Resektat nach der Operation, haben, werden im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der adjuvanten Behandlung kurativ behandelt. Verbleibende Tumorzellen können im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.

Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten:

- invasives ipsilaterales lokales Rezidiv der Brust
- invasives ipsilaterales regionäres Rezidiv der Brust
- kontralaterales invasives Mammakarzinom
- sekundäres Primärkarzinom
- Duktales Karzinom in situ (ipsilateral oder kontralateral)
- Fernrezidiv
- Tod jedweder Ursache

Der Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate, beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt DFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).

Rezidive (Ereignisrate)

Für die Rezidivrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab (Relatives Risiko [RR]: 0,59 [95 %-KI: 0,47; 0,74]; $p < 0,001$). Das Ausmaß dieses Effektes wird als eine deutliche Verbesserung im therapielevanten Nutzen bewertet. Zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnittes war bei 13,2 % der Patienten im Trastuzumab Emtansin-Arm und bei 22,5 % der Patienten im Trastuzumab-Arm ein Rezidiv aufgetreten. Der Endpunkt Rezidivrate umfasst die gleichen Einzelkomponenten und somit die gleichen Rezidivereignisse sowie Todesfälle vor Rezidivereignis als weitere Komponente wie der Endpunkt DFS.

Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen deutlichen und statistisch signifikanten positiven Effekt für Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab (Hazard-Ratio: 0,53 [95 %-KI: 0,41; 0,68], $p < 0,001$).

In der Betrachtung der Ergebnisse zu den Rezidiven wird ein deutlicher positiver Effekt von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab festgestellt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie KATHERINE mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für zwei verschiedene Zeitpunkte vor: Therapieende und 12-Monats-Follow-up. In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die Responderanalysen zum 12-Monats-Follow-up nicht herangezogen, da ein hoher Anteil von Patienten ($> 30\%$) nicht in die Analyse eingegangen ist. Für das 12-Monats-Follow-up wurden daher die Auswertungen der Mittelwertdifferenz, gegenüber dem Ausgangswert basierend auf einer Analyse mit gemischten Modellen mit Messwiederholungen (MMRM) mit Kovariablen, herangezogen.

In der Behandlungsgruppe mit Trastuzumab Emtansin zeigen sich statistisch signifikante Nachteile in den Endpunkten „Appetitlosigkeit“, „Verstopfung“ und „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ zum Zeitpunkt Therapieende als auch zum Zeitpunkt des 12-Monats-Follow-up.

In den Endpunkten „Fatigue“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“ und „Symptome im Armbereich“ zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Nachteile in der Behandlungsgruppe

mit Trastuzumab Emtansin zum Zeitpunkt Therapieende. Zum 12-Monats-Follow-up zeigen sich für die Endpunkte „Fatigue“, „Übelkeit und Erbrechen“ und „Schmerz“ keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr.

Zum 12-Monats-Follow-up zeigen sich signifikante Unterschiede, für den Endpunkt „Symptome im Brustbereich“ zum Nachteil und für den Endpunkt „Diarrhö“ zum Vorteil von Trastuzumab Emtansin.

Für alle statistisch signifikanten 12-Monats-Follow-up Analysen liegen die vom IQWiG berechneten Hedges'g-Werte jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches. Daher lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte zum 12-Monats-Follow-up relevant sind.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zur Symptomatik liegen zum Ende der Therapie in den genannten Endpunkten statistisch signifikante Nachteile bei der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin vor. Diese nachteiligen Effekte sind zum 12-Monats-Follow-up nur noch teilweise vorhanden. Obwohl sich zum 12-Monats-Follow-up nicht ableiten lässt, dass die zu diesem Zeitpunkt negativen Effekte relevant sind, wird dennoch für den gesamten Behandlungszeitraum von deutlichen nachteiligen Effekten für die Symptomatik ausgegangen. Insgesamt lässt sich deshalb ein deutlicher Nachteil bei der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab hinsichtlich der Symptomatik feststellen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie KATHERINE anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt sowohl stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenz gegenüber Studienbeginn) als auch Responderanalysen für eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkten vor. Für letztere verwendet er eine Minimal Important Difference (MID) von ≥ 10 Punkten.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die Auswertungen der Mittelwertdifferenz herangezogen. Die Responderanalysen wurden nicht herangezogen, da die zugrundeliegende Studie zur Herleitung der MID (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen. Für das 12-Monats-Follow-up werden die Auswertungen der Mittelwertdifferenz dargestellt, da zum 12-Monats-Follow-up ein hoher Anteil von Patienten ($> 30\%$) nicht in die Responderanalysen eingegangen sind.

Es zeigen sich zum Therapieende keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in den Responderanalysen. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Veränderung der Mittelwerte zu Ungunsten von Trastuzumab Emtansin zum 12-Monats-Follow-Up. Auf Basis des Hedges'g-Wertes lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte zum 12-Monats-Follow-up relevant sind.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie mit Hilfe der Funktionskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Zum Therapieende wird der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet. Für das 12-Monats-Follow-up wurden Auswertungen der Mittelwertdifferenz mit Hilfe einer MMRM herangezogen.

Für die Endpunkte „körperliche Funktion“ und „soziale Funktion“ zeigen sich zum Therapieende und zum 12-Monats-Follow-up statistisch signifikante Nachteile im Trastuzumab Emtansin-Arm.

In der Auswertung zum 12-Monats-Follow-up zeigen sich für die Endpunkte „Rollenfunktion“ und „Körperbild“ statistisch signifikante Unterschiede. Für den Endpunkt „Rollenfunktion“ fällt der Unterschied zum Nachteil und für den Endpunkt „Körperbild“ zum Vorteil von Trastuzumab Emtansin aus.

Für den Endpunkt „globaler Gesundheitsstatus“ zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für alle statistisch signifikanten 12-Monats-Follow-up Analysen liegen die Hedges'g-Werte jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches. Daher lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte zum 12-Monats-Follow-up relevant sind.

Obwohl sich zum 12-Monats-Follow-up auf Basis der vorliegenden Ergebnisse weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Trastuzumab Emtansin ableiten lässt, wird dennoch für den Behandlungszeitraum von nachteiligen Effekten auf die Lebensqualität ausgegangen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bis zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts traten im Trastuzumab Emtansin-Arm bei 98,8 % der Patienten und im Trastuzumab-Arm bei 93,3 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Unerwünschte Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 traten statistisch signifikant häufiger unter Behandlung mit Trastuzumab Emtansin auf.

Therapieabbrüche aufgrund von UEs

Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund von UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin.

Spezifische UEs

Eine Auswahl spezifischer UE erfolgte durch das IQWiG auf Basis der Häufigkeiten und der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Es zeigen sich im Detail bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil für Trastuzumab Emtansin bezüglich einer verminderten Thrombozytenzahl (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3), periphere sensorische Neuropathie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE), Ermüdung (PT), Fieber (PT), Übelkeit (PT), Obstipation (PT), Mundtrockenheit (PT), Stomatitis (PT), Kopfschmerz (PT), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) und Augenerkrankungen (SOC).

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist ein deutlicher Nachteil von Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab festzustellen. Dieser Nachteil zeigt

sich in der Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 und in den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie im Detail bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin liegen aus der offenen, kontrollierten, randomisierten Parallelgruppenstudie KATHERINE, Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Trastuzumab) vor.

Hinsichtlich der Mortalität lassen die vorläufigen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben keine abschließende Bewertung der Effekte auf das Gesamtüberleben zu. Auf Basis der vorliegenden Daten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Die finalen Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus. Für das Gesamtüberleben ist somit ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin nicht belegt.

Für die aufgetretenen Rezidive der Erkrankung, dargestellt als Rezidivrate und DFS, zeigen sich statistisch signifikant weniger Rezidive für Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab. Das Ausmaß dieses Effektes wird als eine deutliche Verbesserung im therapierelevanten Nutzen bewertet. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Zum Ende der Therapie und bei dem 12-Monats-Follow-up lagen Nachteile bei der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin im Bereich der Symptomatik vor. Zum 12-Monats-Follow-up lässt sich nicht ableiten, dass die vorliegenden negativen Effekte relevant sind. Dennoch wird für den Behandlungszeitraum insgesamt von deutlichen nachteiligen Effekten für die Symptomatik ausgegangen. Für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) ergibt sich kein nachteiliger Effekt von Trastuzumab Emtansin.

Bei der Bewertung des Einflusses von Trastuzumab Emtansin auf die Lebensqualität wird für den Behandlungszeitraum von nachteiligen Effekten ausgegangen.

Bezüglich der Nebenwirkungen zeigen sich deutliche Nachteile für Trastuzumab Emtansin durch eine Zunahme an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Nachteile.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen einem deutlichen Vorteil in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten Vermeidung von Rezidiven bedeutsame negative Effekte bei der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen gegenüber. Unter Berücksichtigung des vorliegenden kurativen Therapieanspruches beim frühen Mammakarzinom werden die Nachteile bei der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen gegenüber dem Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven abgewogen.

In einer Abwägungsentscheidung wird vom G-BA im Ergebnis, für Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab in der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen, ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der offenen, kontrollierten, randomisierten Parallelgruppenstudie KATHERINE, in der Trastuzumab Emtansin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab verglichen wird.

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde, deswegen können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial als niedrig angesehen.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidive, DFS, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als niedrig eingeschätzt.

Aufgrund des insgesamt geringen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur vorliegenden Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Die vorliegenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven basieren auf dem primären Datenschnitt zum 25.07.2018 der Studie KATHERINE, der nach dem Eintreten von 256 prädefinierten iDFS-Ereignissen durchgeführt wurde. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts betrug die mediane Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens und der aufgetretenen Rezidiven ca. 3,4 Jahre. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen beim Gesamtüberleben ist die Aussagekraft limitiert. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben sind in der Studie KATHERINE nach 367 Todesfällen bzw. 10 Jahren Nachbeobachtung geplant.

Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) finale Daten zum Gesamtüberleben zum 30. Juni 2024 vorzulegen.

Da die finalen Daten zum Gesamtüberleben aus der Studie KATHERINE erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen.

Auflage der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der derzeit laufenden Studie KATHERINE vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 30.09.2024 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Trastuzumab Emtansin erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Trastuzumab Emtansin aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Trastuzumab Emtansin.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Trastuzumab Emtansin wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der noch laufenden, offenen, kontrollierten, randomisierten Parallelgruppenstudie KATHERINE vor, in der Trastuzumab Emtansin mit Trastuzumab verglichen wird.

Hinsichtlich der Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse, auf der Basis einer insgesamt geringen Anzahl an Ereignissen, zum Endpunkt Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Effekt. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

Trastuzumab Emtansin zeigt im Vergleich zu Trastuzumab einen deutlichen Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Hinsichtlich der Symptomatik wird ein deutlicher Nachteil bei der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin festgestellt.

Es zeigen sich nachteilige Effekte bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin.

Bei den Nebenwirkungen wurde eine Zunahme an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, an schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen unter Trastuzumab Emtansin beobachtet.

Es verbleiben Unsicherheiten bei der Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund der geringen Ereigniszahlen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse stehen einem deutlichen Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven bedeutsame negative Effekte bei der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab festgestellt.

Der Beschluss ist bis zum 30.09.2024 befristet.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die für das Jahr 2024 erwarteten Ergebnisse aus der finalen Analyse zum Gesamtüberleben sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie KATHERINE vorgelegt werden.

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

Ca. 1.980 Patienten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmens zugrunde. Dabei ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmens rechnerisch und methodisch in Teilen nachvollziehbar. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich bei den vorgelegten Patientenzahlen um eine Unterschätzung handelt. Dies ist auf eine sehr geringe Stichprobe bei der Ermittlung der Anteilswerte der non-pCR-Rate zurückzuführen.

2.3 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 Kadcyła® (Wirkstoff: Trastuzumab Emtansin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. März 2020):

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

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

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Trastuzumab Emtansin zur Verfügung gestellt werden:

- Information für das medizinische Fachpersonal

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet. Die Anwendung von Trastuzumab Emtansin als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium ist auf 14 Zyklen begrenzt.

Die Angaben zu den Dosierungen beziehen sich auf die Anwendungen bei Frauen, da Brustkrebs bei Männern relativ selten vorkommt. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht erwachsener Frauen: 68,7 kg)².

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab Emtansin	1 x alle 21-Tage	14	1	14
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Trastuzumab	1 x alle 21-Tage	17,4	1	17,4

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab Emtansin	3,6 mg/kg = 247,32 mg	247,32 mg	1 x 100 mg + 1 x 160 mg	14	14 x 100 mg + 14 x 160 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trastuzumab i.v.	8 mg/kg =	549,6 mg	1 x 420 mg +	1	1 x 420 mg +
	549,6 mg		1 x 150 mg		1 x 150 mg
	6 mg/kg = 412,2 mg	412,2 mg	1 x 420 mg	16,4	16,4 x 420 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab Emtansin 100 mg	1 PIK	2.038,09 €	1,77 €	113,12 €	1.923,20 €
Trastuzumab Emtansin 160 mg	1 PIK	3.226,52 €	1,77 €	180,99 €	3.043,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trastuzumab 420 mg i.v.	1 PIK	2.134,05 €	1,77 €	118,60 €	2.013,68 €
Trastuzumab 150 mg i.v.	1 PIK	776,08 €	1,77 €	42,36 €	731,95 €
Abkürzungen: PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung

der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Die AG 35a hat in ihrer Sitzung am 4. Dezember 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie überprüft.

Am 10. Januar 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO rüstgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Januar 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Trastuzumab Emtansin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 14. April 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. April 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 26. Mai 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Juni 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 2. Juli 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Dezember 2019	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Mai 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Juni 2020 16. Juni 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Juli 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Juli 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken