

Tragende Gründe

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

Vom 2. September 2021

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 Tucatinib (Tukysa) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	13
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
2.4	Therapiekosten	15
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tucatinib ist der 15. März 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 12. März 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2021 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 Tucatinib 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 vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Tucatinib 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 Tucatinib (Tukysa) gemäß Fachinformation

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 02.09.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
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. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Therapie des vorbehandelten HER2-positiven lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Brustkrebs die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Doxorubicin (liposomal), Epirubicin, Eribulin, Gemcitabin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin, Vinorelbin, Lapatinib, Trastuzumab und Trastuzumab Emtansin zur Verfügung. Hinsichtlich der jeweiligen Anwendungsvoraussetzungen in Bezug auf die Vortherapien können sich Einschränkungen in Bezug auf das vorliegende bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet ergeben.

Nicht dargestellt werden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms bzw. zur endokrinen Therapie.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine Strahlentherapie in Betracht. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015
- Trastuzumab Emtansin: Beschluss vom 19. Juni 2014

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind; Stand 17. Oktober 2019:

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

Richtlinien Methoden Krankenhausbehandlung - § 4 Ausgeschlossene Methoden, in Kraft getreten am 19. Dezember 2019:

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Es wird vorausgesetzt, dass Hormonrezeptor-positive Patienten zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) für eine endokrine Therapie in Frage kommen.

Die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom ist äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen.

Das Behandlungskonzept des lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Brustkrebses wird maßgeblich durch den HER2-Rezeptorstatus bestimmt. Beim Vorliegen eines HER2-positiven Tumorstatus wird laut Leitlinien im Rahmen der adjuvanten bzw. Erst- und Zweitlinientherapie regelhaft eine gegen HER2 gerichtete Therapie empfohlen. In der Therapie kommen dabei HER2-Antikörper (Trastuzumab, Pertuzumab, Trastuzumab Emtansin) sowie Chemotherapeutika der Gruppe der Taxane sowie ggf. Anthrazykline zum Einsatz. Auch für Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus (zusätzlich zum HER2-positivem Rezeptorstatus) werden die genannten zielgerichteten HER2-Therapien empfohlen.

Die Evidenzgrundlage für nachfolgende Therapielinien, d. h. für Patienten, die zuvor mit mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregimen behandelt wurden, ist limitiert.

In der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ der AWMF wird konkret diese Therapiesituation nicht adressiert.

In der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) für die systemische Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs wird konkret auf diese Therapiesituation eingegangen und eine weitere Behandlung, die auf einer HER2-gerichteten Therapie basiert, empfohlen. Diese Empfehlung, die laut ASCO auf limitierter Evidenz beruht, wird auch in den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur Nutzenbewertung im vorliegenden Verfahren einhellig geteilt. Wie bereits der Leitlinie der ASCO entnommen werden kann, führen auch die Fachgesellschaften in ihren Stellungnahmen aus, dass sich kein einheitlicher Behandlungsstandard bezüglich einer konkreten HER2-gerichteten Therapie benennen lässt, da zum einen keine ausreichende Evidenz für die Empfehlung einer bestimmten Therapie vorliegt und zum anderen auch eine Heterogenität des Patientenkollektivs zu berücksichtigen sei.

Somit werden in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften und auch in der Leitlinie der ASCO mehrere, verschiedene Therapieoptionen mit einer HER2-gerichteten Therapie genannt. Dabei werden primär bzw. übereinstimmend die

Kombinationstherapien aus Lapatinib und Capecitabin, Trastuzumab und Lapatinib sowie Trastuzumab in Kombination mit anderen Chemotherapeutika als Therapieoptionen genannt.

Darüber hinaus wird in der Leitlinie der ASCO und teils auch in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften der anti-HER2-Wirktstoff Trastuzumab Emtansin sowie eine Behandlung mit dem anti-HER2-Wirktstoff Pertuzumab für diejenigen Patienten empfohlen, die den jeweiligen Wirkstoff in der Vorbehandlung noch nicht erhalten haben. Allerdings sollen die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Tucatinib zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten sowohl eine anti-HER2-gerichtete Behandlung mit Pertuzumab als auch mit Trastuzumab Emtansin auf Basis der aktuellen Therapieempfehlungen bereits regelhaft erhalten haben und diese Therapien keine regelhaften Behandlungsoptionen in der vorliegenden Therapiesituation mehr darstellen. Zudem ist Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet von Tucatinib nicht zugelassen.

Hinsichtlich Trastuzumab in Kombination mit anderen Chemotherapeutika stellt laut Stellungnahmen der Fachgesellschaften konkret die Kombination aus Trastuzumab und dem Chemotherapeutikum Capecitabin eine relevante Behandlungsoption dar. Hierzu wird von den Fachgesellschaften ausgeführt, dass für diese Kombination Evidenz aus einer randomisierten Studie im Vergleich zu Lapatinib plus Capecitabin vorliegt (Studie CEREBEL), die Kombination Trastuzumab plus Capecitabin zu den häufig eingesetzten Therapien in der Versorgungsrealität zählt und diese aus Sicht der Fachgesellschaften auch, neben anderen, eine geeignete Vergleichstherapie für neue Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt.

In der Fachinformation von Lapatinib (Handelsname: Tyverb) wird unter Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ angegeben: „Daten haben gezeigt, dass Tyverb in Kombination mit Chemotherapie weniger wirksam ist als Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie.“ Unter Abschnitt 5.1 werden die Ergebnisse der randomisierten Studie CEREBEL zu Lapatinib plus Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab plus Capecitabin dargelegt.

Hinsichtlich des Zulassungsstatus der Arzneimittel sind Lapatinib in Kombination mit Capecitabin sowie Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Die Kombination Trastuzumab plus Capecitabin ist für die Anwendung im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und den in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten Arzneimitteltherapien.

Aus diesen Gründen wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, die Kombination Trastuzumab plus Capecitabin als einen weiteren geeigneten Komparator für den Nachweis eines Zusatznutzens anzuerkennen, obwohl diese laut Zulassungsstatus der Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist.

Somit wird eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden die Behandlungsoptionen

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin,
- Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom), und
- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin

als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet.

Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin
oder
- Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom)

Mit der Bestimmung einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie wird berücksichtigt, dass weitere Behandlungsoptionen im betrachteten Anwendungsgebiet in Leitlinien empfohlen und in der Versorgung angewendet werden. Damit wird insbesondere den im Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen der Fachgesellschaften zur Versorgungsrealität und zu den aktuellen Therapieempfehlungen Rechnung getragen.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie HER2CLIMB für die vorliegende Bewertung herangezogen werden können. Die Studie HER2CLIMB wurde im Rahmen des vom IQWiG erstellten Addendums bewertet. Zudem waren die Ergebnisse der Studie HER2CLIMB Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tucatinib wie folgt bewertet:

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber Trastuzumab und Capecitabin hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden randomisierten und kontrollierten Studie HER2CLIMB vorgelegt.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit metastasiertem oder inoperablem fortgeschrittenem HER2-positivem Mammakarzinom, das nach der letzten systemischen Therapie progredient war, eingeschlossen.

Patienten mit Hirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, sofern die Hirnmetastasen unbehandelt waren und keine sofortige lokale Therapie benötigten oder die Hirnmetastasen bereits lokal behandelt wurden und sie während der Screeningphase entweder stabil oder progredient waren, ohne dass eine erneute sofortige Therapieindikation bestand.

Weitere Voraussetzung für einen Studieneinschluss war ein Allgemeinzustand nach ECOG-PS von 0 oder 1.

Insgesamt wurden 612 Patienten in die Studie eingeschlossen und in einer 2:1-Randomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt. 410 Patienten wurden dem Interventionsarm und 202 Patienten dem Vergleichsarm randomisiert zugeteilt. Dies erfolgte stratifiziert nach Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder zur Baseline (ja vs. nein), ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (USA vs. Kanada vs. Rest der Welt).

Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung oder bis zum Tod behandelt. Ein Wechsel vom Vergleichsarm auf eine Therapie mit Tucatinib war nach dem primären Datenschnitt vom 04.09.2021 und anschließender Entblindung möglich.

Die Patienten wurden endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende beobachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie HER2CLIMB war das progressionsfreie Überleben. Relevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Studie HER2CLIMB liegen zu folgenden Datenschnitten Auswertungen vor:

- 1. Datenschnitte vom 04.09.2019: im Studienprotokoll prädefinierte Analyse des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben
- 2. Datenschnitt vom 08.11.2019: ungeplante Analyse von Sicherheitsendpunkten auf Anforderung der europäischen Arzneimittel-Agentur
- 3. Datenschnitt vom 29.05.2020: ungeplante Analyse von Sicherheitsendpunkten auf Anforderung der europäischen Arzneimittel-Agentur
- 4. Datenschnitt vom 08.02.2021: im statistischen Analyseplan prädefinierte finale Analyse zum Gesamtüberleben nach ca. 361 Ereignissen.

Zur Bewertung der Studie HER2CLIMB wird ausschließlich der 1. Datenschnitt vom 04.09.2019 herangezogen, da nur für diesen Datenschnitt vollständige Auswertungen vorliegen. Auswertungen für den 2. Datenschnitt vom 08.11.2019 stellt der pU in seinem Dossier nicht dar. Für den 3. Datenschnitt vom 29.05.2020 legt er im Dossier nur Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UEs) vor. Bei den mit seiner Stellungnahme eingereichten Auswertungen zum 4. Datenschnitt vom 08.02.2021 fehlen Ergebnisse zu UE-Gesamtraten ohne Progressionsereignisse, zu spezifischen UEs, Subgruppenanalysen zu UEs sowie Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie HER2CLIMB und als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache definiert.

Das Gesamtüberleben war zum Datenschnitt 04.09.2019 in der Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (Trastuzumab + Capecitabin) statistisch signifikant verlängert.

Durch eine Behandlung mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin zeigt sich eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin, deren Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt in der Studie HER2CLIMB. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien v1.1.

Das PFS war in der Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wurde in der Studie HER2CLIMB über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Studie HER2CLIMB wurde der Gesundheitszustand mit dem Fragebogen EQ-5D VAS erhoben.

In die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) gehen nur Patienten ein, die ab Protokoll Version 7 in die Studie eingeschlossen wurden. Diese Auswertungen umfassen 217 (52,9 %) Patienten im Interventions- und 112 (55,4 %) Patienten im Vergleichsarm. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Populationen, die vor bzw. ab Protokoll Version 7 randomisiert wurden, nicht maßgeblich unterscheiden. Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand sind daher auf die gesamte Studienpopulation übertragbar.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores sowohl um ≥ 7 Punkte als auch um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, dar. Diese Responderanalysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Patienten der HER2CLIMB-Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sowohl für eine Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte als auch um ≥ 10 Punkte.

In Bezug auf den Endpunkt Gesundheitszustand liegt somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin vor.

Lebensqualität

In der Studie HER2CLIMB wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie HER2CLIMB haben im Interventionsarm 99,3 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Im Vergleichsarm waren es 97,0 % der Patienten. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse gesamt werden lediglich ergänzend dargestellt.

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE ein Vorteil in dem Endpunkt „Dyspnoe“ (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), der einem Nachteil in weiteren spezifischen UE gegenübersteht.

Nachteile zeigen sich in den Endpunkten „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Systemorganklasse [SOC], UEs) und dem darin enthaltenen Endpunkt „Diarrhö“ (bevorzugter Begriff [PT], UEs) sowie für die Endpunkte „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) und „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

In der Gesamtbetrachtung zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab + Capecitabin weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Es zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede. Hierbei liegen sowohl ein Vorteil und als auch Nachteile für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber Trastuzumab + Capecitabin vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber Trastuzumab + Capecitabin in der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben, liegen aus der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Studie HER2CLIMB Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Gesundheitszustand) und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber einer Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin, die im Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in Bezug auf den Endpunkt Gesundheitszustand weder positive noch negative Effekte einer Behandlung mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber einer Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor, da in der Studie HER2CLIMB die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben wurde.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen kann für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab + Capecitabin weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt werden. Allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen liegen statistisch signifikante Unterschiede vor, die sowohl ein Vorteil als auch Nachteile aufzeigen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben keine Nachteile bei der Morbidität und den Nebenwirkungen gegenüber.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Phase-2-Studie HER2CLIMB.

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

Das Verzerrungspotential auf Studienebene und auf Endpunktebene für das Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet.

Zur krankheitsspezifischen Symptomatik liegen keine Daten aus der Studie HER2CLIMB vor. Somit kann nicht beurteilt werden, wie sich die Therapie mit Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab und Capecitabin auf die Symptomatik auswirkt. Ferner kann somit auch nicht beurteilt werden, inwieweit der positive Effekt auf das Gesamtüberleben auch mit entsprechenden Effekten auf die Symptomatik korrespondiert.

Zudem liegen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie HER2CLIMB keine Daten vor. Somit kann nicht beurteilt werden, inwieweit sich die Therapie mit Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab und Capecitabin auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation bei fortgeschrittener Erkrankung ein hoher Stellenwert beigemessen.

Die Aussagesicherheit zu den Nebenwirkungskategorien SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) wird als hoch, zum Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgrund möglicher konkurrierender Ereignisse (andere Abbruchgründe als UE bei unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauer) als eingeschränkt eingeschätzt.

Diese Limitationen führen insgesamt dazu, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft wird.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Tukysa in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin.

Tukysa ist zugelassen 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.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurden die Behandlungsoptionen Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) und Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin als geeignete Komparatoren benannt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden randomisierten und kontrollierten Studie HER2CLIMB vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber einer Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin, die im Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in Bezug auf den Endpunkt Gesundheitszustand weder positive noch negative Effekte einer Behandlung mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber einer Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor, da in der Studie HER2CLIMB keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen kann für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab + Capecitabin weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt werden. Allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen liegen statistisch signifikante Unterschiede vor, die sowohl ein Vorteil als auch Nachteile aufzeigen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben keine Nachteile bei der Morbidität und den Nebenwirkungen gegenüber.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die

zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Es liegen keine Daten zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie HER2CLIMB vor. Diese Limitationen führen insgesamt dazu, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

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

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

Die im vorliegenden Verfahren vom pU hergeleitete Anzahl der Patienten der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar, weil sowohl Patienten, die vor dem Betrachtungszeitraum diagnostiziert wurden als auch Patienten mit Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium nicht berücksichtigt wurden und unklar ist, ob alle Patientinnen mit Metastasen berücksichtigt wurden. Zudem ergibt sich eine Unterschätzung der Patientenzahlen dadurch, dass bezüglich der Festsetzung der oberen Grenze zum einen nur Patient*innen eingeschlossen wurden, bei denen zuvor für mindestens 1 Jahr keine Metastasendiagnose vorlag und zum anderen durch die Festlegung der individuellen Nachbeobachtungszeit auf 3 Jahre potentiell Patienten der Zielpopulation ausgeschlossen wurden.

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 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2021).

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.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 68,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,76 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).²

Trastuzumab

Die Angaben zu Trastuzumab basieren auf der intravenösen (i.v.) Applikation.

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				
Tucatinib	2 x täglich	365	1	365
Capecitabin	an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus, 2 x täglich	17,4	14	243,6
Trastuzumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a				
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin				
Lapatinib	1 x täglich	365	1	365
Capecitabin	an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus, 2 x täglich	17,4	14	243,6
Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor negativem Mammakarzinom)				
Lapatinib	1 x täglich	365	1	365
Trastuzumab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
^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 Maßgabe des Arztes dar. Diese Arzneimitteltherapie ist jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.				

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tucatinib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1 460 x 150 mg
Capecitabin	1 000 mg/m ² = 1 760 mg	3 500 mg	4 x 500 mg + 4 x 300 mg + 2 x 150 mg	243,6	974,4 x 500 mg + 974,4 x 300 mg + 487,2 x 150 mg
Trastuzumab	Zyklus1: 8 mg/kg ab Zyklus 2: 6 mg/kg	549,6 mg 412,2 mg	1 x 420 mg + 1 x 150 mg 1 x 420 mg	17,4	1 x 420 mg + 1 x 150 mg 16,4 x 420 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a					
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin					
Lapatinib	1 250 mg	1 250 mg	5 x 250 mg	365	1825 x 250 mg
Capecitabin	1 000 mg/m ² = 1760 mg	3 500 mg	4 x 500 mg +	243,6	974,4 x 500 mg +
			4 x 300 mg +		974,4 x 300 mg +
			2 x 150 mg		487,2 x 150 mg
Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor negativem Mammakarzinom)					
Lapatinib	1 000 mg	1 000 mg	4 x 250 mg	365	1460 x 250 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Trastuzumab	in Zyklus 1: 4 mg/kg = 274,8 mg	274,8 mg	2 x 150 mg	52,1	53,1 x 150 mg
	ab Zyklus 2: 2 mg/kg / 137,4 mg	137,4 mg	1 x 150mg		
<p>^a Es werden nur Kosten für Lapatinib in Kombination mit Capecitabin und Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab abgebildet. Daneben stellt Trastuzumab in Kombination mit Cepacitabin 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.</p>					

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 (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tucatinib 150 mg	84 FTA	8 021,98 €	1,77 €	454,86 €	7 565,35 €
Capecitabin 500 mg ³	120 FTA	151,57 €	1,77 €	11,12 €	138,68 €
Capecitabin 300 mg ³	30 FTA	36,09 €	1,77 €	1,98 €	32,34 €
Capecitabin 150 mg ³	120 FTA	53,87 €	1,77 €	3,39 €	48,71 €
Trastuzumab 420 mg	1 PIK	2 173,65 €	1,77 €	120,86 €	2 051,02 €
Trastuzumab 150 mg	1 PIK	790,66 €	1,77 €	43,16 €	745,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin 500 mg ³	120 FTA	151,57 €	1,77 €	11,12 €	138,68 €
Capecitabin 300 mg ³	30 FTA	36,09 €	1,77 €	1,98 €	32,34 €
Capecitabin 150 mg ³	120 FTA	53,87 €	1,77 €	3,39 €	48,71 €
Lapatinib 250 mg	70 FTA	1 722,49 €	1,77 €	149,10 €	1 571,62 €
Trastuzumab 150 mg	1 PIK	790,66 €	1,77 €	43,16 €	745,73 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Tabax: 15. August 2021

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:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung 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. Bürokratiekostenermittlung

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 5. Mai 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 12. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tucatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 12. März 2021 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 Tucatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Juni 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juni 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 26. Juli 2021 statt.

Mit Schreiben vom 27. Juli 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. August 2021 übermittelt.

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 24. August 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	21. Juli 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. August 2021 18. August 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. August 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken