

Tragende Gründe

zum 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 (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2
Vorthérapien)

Vom 2. Februar 2023

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-Deruxtecan (Enhertu) gemäß-Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	14
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	15
2.4	Therapiekosten.....	16
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab-Deruxtecan eingesetzt werden können.....	20
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 die 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

Der Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu) wurde am 1. Februar 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 29. Oktober 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Trastuzumab-Deruxtecan in dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet „nach mindestens zwei gegen HER2 gerichteten Vorbehandlungen“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

In seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des weiteren Anwendungsgebietes des vom Antrag umfassten Anwendungsgebietes, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „nach mindestens zwei gegen HER2 gerichteten Vorbehandlungen“ hat Trastuzumab-Deruxtecan die erstmalige Zulassung am 18. Januar 2022 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 16. Dezember 2021 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan in diesem erstzugelassenen Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 11. Juli 2022 erfolgten Zulassung von Trastuzumab-Deruxtecan in dem Anwendungsgebiet zur Behandlung des „inoperablen oder metastasierten HER2-positiven Brustkrebs nach mindestens einer gegen HER2-gerichteten Vorbehandlung“ sowie 6 Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt, d.h. spätestens am 1. August 2022.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 27. Juli 2022 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan mit dem Anwendungsgebiet

„Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2022 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-Deruxtecan 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 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 Trastuzumab-Deruxtecan 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-Deruxtecan (Enhertu) gemäß Fachinformation

Trastuzumab-Deruxtecan (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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.02.2023):

Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit zwei oder mehr Anti-HER2 basierten Therapien behandelt wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie:

- 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.
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 inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs die zytotoxischen Chemotherapien 5-Fluorouracil, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, liposomales Doxorubicin, Epirubicin, Eribulin, Gemcitabin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin und Vinorelbin sowie die HER2-gerichteten Therapien mit Lapatinib, Neratinib, Trastuzumab, Trastuzumab Emtansin und Tucatinib zur Verfügung.

Nicht berücksichtigt wurden 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 und 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
- Tucatinib: Beschluss vom 2. September 2021

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsübergreifenden 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 allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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.

Das Behandlungskonzept des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen 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-positiven Rezeptorstatus) werden die genannten zielgerichteten HER2-Therapien empfohlen.

Die Evidenzgrundlage für Patienten, die zuvor mit mindestens zwei HER2-gerichteten 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 geteilt. Ferner wird von den Fachgesellschaften in ihren Stellungnahmen konstatiert, 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 Kombinations-therapien 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-Wirkstoff Trastuzumab Emtansin sowie eine Behandlung mit dem anti-HER2-Wirkstoff Pertuzumab für diejenigen Patienten empfohlen, die den jeweiligen Wirkstoff in der Vorbehandlung noch nicht erhalten haben. Allerdings sollen die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Trastuzumab-Deruxtecan 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 für diese Behandlungssituation nicht zugelassen.

Hinsichtlich Trastuzumab in Kombination mit anderen Chemotherapeutika stellt laut Stellungnahmen der Fachgesellschaften im Nutzenbewertungsverfahren von Tucatinib 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.

Hinsichtlich des Zulassungsstatus ist Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin jedoch nicht zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin wurde in der Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Trastuzumab und Capecitabin festgestellt (Beschluss des G-BA vom 2. September 2021). Aus der gegenwärtigen gesamten Evidenz kann jedoch nicht abgeleitet werden, dass Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber den anderen Komparatoren im Anwendungsgebiet bevorzugt empfohlen werden kann. Auch in den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur Nutzenbewertung im vorliegenden Verfahren wird ausgeführt, dass im benannten Anwendungsgebiet keine einheitlichen Therapieempfehlungen vorliegen aufgrund der

Heterogenität des Patientenkollektivs und aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Studien zwischen wirksamen Therapiealternativen.

Zusammenfassend 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),
- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und
- Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und 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 Zulassung und Dossierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

In Bezug auf Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin lässt die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungs-überschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurden die Behandlungsoptionen

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

als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet.

Gegenüber der ursprünglichen Festlegung der im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat erachteten Komparatoren für die Patienten im benannten Anwendungsgebiet wird die Therapieoption Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zusätzlich aufgenommen. Damit wird den aktuellen Therapieempfehlungen Rechnung getragen und die Versorgungsrealität berücksichtigt.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan wie folgt bewertet:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten und kontrollierten, 2-armigen Phase III-Studie DESTINY-Breast02 vorgelegt. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe stehen in der Studie Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin zur Auswahl, wobei die Entscheidung für eine dieser Kombinationen vor der Randomisierung getroffen werden muss.

Die im September 2018 gestartete und noch laufende Studie wird in 187 Studienzentren in Europa, Asien, Nord- und Südamerika und Australien durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom und vorangegangener Trastuzumab-Emtansin-Behandlung eingeschlossen.

Für Patientinnen und Patienten muss entsprechend der Einschlusskriterien eine radiologische Progression dokumentiert worden sein, die entweder während oder nach der letzten Vorbehandlung oder innerhalb von 6 Monaten nach dem Abschluss der adjuvanten Therapie aufgetreten ist. Daneben durfte keine Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Capecitabin in der Vergangenheit erfolgen. Weitere Voraussetzung für einen Studieneinschluss war ein Allgemeinzustand nach ECOG-PS von 0 oder 1.

Insgesamt wurden 608 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und in einer 2:1-Randomisierung den Behandlungsarmen stratifiziert nach Hormonrezeptorstatus (positiv vs. negativ), vorherige Behandlung mit Pertuzumab (ja vs. nein) und Vorgeschichte viszerale Erkrankungen (ja vs. nein) zugeteilt.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Tod oder dem Abbruch aus anderen Gründen (z. B. unerwünschte Ereignisse oder Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten) behandelt. Rund ein Viertel der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm hat im Rahmen einer Folgetherapie auf eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gewechselt.

Die Patientinnen und Patienten wurden endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende beobachtet. Der primäre Endpunkt der Studie DESTINY-Breast02 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere sekundäre Endpunkte sind Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die laufende Studie DESTINY-Breast02 liegt aktuell ein Datenschnitt vom 30. Juni 2022 vor, welcher für die Nutzenbewertung herangezogen wurde.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie DESTINY-Breast02 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Die hiermit erzielte Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan wird als eine deutliche Verbesserung gewertet.

Für die Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten innerhalb des ersten Jahres zensiert wurde. Es wird davon ausgegangen, dass die Gründe für die meisten frühen Zensierungen der Rückzug der Einwilligung bzw. Kontaktabbruch (Lost-to Follow-up) sind, weil die Studie für die letzte eingeschlossene Patientin / den letzten eingeschlossenen Patienten bereits seit mindestens 1,5 Jahren läuft und Zensierungen aufgrund des Datenschnitts erst später zu erwarten sind. Zudem besteht ein großer Unterschied in den Zensierungsanteilen aufgrund des Rückzugs der Einwilligung bzw. Kontaktabbruchs zwischen den Behandlungsarmen dahingehend, dass dieser Zensierungsanteil in der Kontrollgruppe deutlich größer ist als in der Interventionsgruppe.

Darüber hinaus erhielten ca. 30 % der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms Trastuzumab-Deruxtecan als eine antineoplastische Folgetherapie im Sinne eines Treatment Switchings. Für die Patientinnen und Patienten, die die Therapie wechselten liegen keine Angaben zum Zeitpunkt des Wechsels und keine Angaben zu den Gründen für den Wechsel vor.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie DESTINY-Breast02 dar. Das PFS wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt der ersten objektiven Dokumentation einer radiologischen Tumorprogression gemäß RECIST Version 1.1 oder dem Tod des Patienten ungeachtet der Todesursache – je nachdem welches Ereignis früher eintrat.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits 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 Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie DESTINY-Breast02 anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation, zuzüglich 40 Tage sowie zuzüglich weiterer 3 Monate erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um jeweils ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die EORTC-Fragebögen sind nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen.

Hinsichtlich der bestätigten Verschlechterung war eine Bestätigung in der Studie DESTINY-Breast02 so operationalisiert, dass eine Verschlechterung als bestätigt galt, wenn sie an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet wurde oder bei der letzten Erhebung aufgetreten ist.

In der Studie liegen keine Angaben zur tatsächlich vorliegenden Beobachtungsdauer für den Endpunkt Symptomatik vor. Die unterschiedlichen Beobachtungszeiten für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik lassen sich dabei aus den großen Unterschieden in den Behandlungsdauern abschätzen, die im Interventionsarm mehr als doppelt so lang ist wie im Kontrollarm. Desweiteren fielen in der Studie DESTINY-Breast02 die Rückläufe des Fragebogens im Vergleichsarm bereits nach wenigen Beobachtungszeitpunkten stark ab. Außerdem ist problematisch, dass in der Studie eine einmalige, bei der letzten Erhebung aufgetretene Verschlechterung als eine bestätigte Verschlechterung gezählt wurde. Es liegen keine Angaben vor, für wie viele Patientinnen und Patienten die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt festgestellt wurde oder wie diese Fälle zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind. In dieser Situation wird potenziell eine bestätigte Verschlechterung im Interventionsarm eine einmalige Verschlechterung im Vergleichsarm gegenübergestellt.

Gleichwohl beide Operationalisierungen („Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“) als patientenrelevant angesehen werden, wird vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten zur bestätigten Verschlechterung die Ereigniszeitanalyse zur ersten Verschlechterung herangezogen, da die Auswertungen zur bestätigten Verschlechterung nicht sinnvoll interpretierbar sind.

Bei der Analyse zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigt sich für die Endpunkte Schmerzen, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt „Belastung durch Haarausfall“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Symptomatik ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wird in der DESTINY-Breast02-Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 40 Tage sowie zuzüglich weiterer 3 Monate erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt Gesundheitszustand Responderanalysen vor, die als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung oder bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte operationalisiert sind.

Für die vorliegende Bewertung werden die Auswertungen zur Responderschwelle von 15 Punkten zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen.

Die Ergebnisse zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung werden aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten unter den Ausführungen zur Symptomatik als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Daher werden auch für den Endpunkt Gesundheitszustand die Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.

In dieser Auswertung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan.

Dieser Vorteil wird als eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe gewertet.

Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie DESTINY-Breast02 anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 40 Tage sowie zuzüglich weiterer 3 Monate durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ und für die „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte oder ≥ 15 Punkte vor.

Für die EORTC-Fragebögen sind nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen.

Auch für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die Analysen der „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ herangezogen.

Bei den Analysen zur „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte zeigten sich für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt Freude am Sex liegen keine verwertbaren Daten vor. Für die Endpunkte emotionale Funktion, Körperbild, sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird für die gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE), gesamt

In der Studie DESTINY-Breast02 trat bei nahezu allen randomisierten Patientinnen und Patienten, mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich in der DESTINY-Breast02-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Angesichts des nur knapp statistisch signifikanten Unterschieds und ähnlichen absoluten Ereigniszahlen in den Vergleichsgruppen wird diesem Ergebnis eine nur geringfügige Relevanz beigemessen.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Für die Endpunkte Diarrhö (schwere UE) und palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom (schwere UE), Stomatitis (UE) und Hautausschlag (UE) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan.

Für die Endpunkte Asthenie (schwere UE), Ermüdung (schwere UE), Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UE) und verminderte Neutrophilenzahl (schwere UE) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan.

Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail positive und negative Effekte von Trastuzumab-Deruxtecan vor, so dass insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt werden kann.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung des inoperablen oder metastasierten HER2-positivem Brustkrebs bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, liegen aus der randomisierten, kontrollierten, offenen, Studie DESTINY-Breast02 Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe vor. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe stehen in der Studie Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin zur Auswahl.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich im Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Kategorie Morbidität lässt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein Vorteil für die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan feststellen, der als eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes gewertet wird. Hinsichtlich der Symptomatik bestehen unter der

Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan positive Effekte in den Endpunkten Schmerzen, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich sowie negative Effekte bei den Endpunkten „Übelkeit und Erbrechen“ und Verstopfung. In der Gesamtschau liegt hinsichtlich der Symptomatik ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ebenfalls ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der positiven Effekte auf die Morbidität und Lebensqualität für Trastuzumab-Deruxtecan in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der laufenden, offenen, randomisierten Studie DESTINY-Breast02. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Hinsichtlich der Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben ist der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten, die innerhalb des ersten Jahres zensiert wurden, zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass die meisten frühen Zensierungen durch Rückzug der Einwilligung bzw. Kontaktabbruch begründet sind. Zwischen den Behandlungsgruppen liegt ein relevanter Unterschied vor, konkret ist der Anteil der Zensierungen in der Kontrollgruppe größer als in der Interventionsgruppe. In der Kontrollgruppe haben zudem ca. 26 % der Patientinnen und Patienten Trastuzumab-Deruxtecan als eine antineoplastische Folgetherapie im Sinne eines Treatment Switchings erhalten. Gleichwohl im Dossier keine Angaben zu den Zeiten, zu denen die Patientinnen und Patienten die Therapie wechselten sowie zu den Gründen für den Wechsel vorliegen, kann diese Datenkonstellation als ein Anhaltspunkt dafür gesehen werden, dass ein Anteil der Patientinnen und Patienten aus der Kontrollgruppe im Verlauf der unverblindet durchgeführten Studie auf eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan wechseln wollte und sich dadurch auch ein Unterschied in den Zensierungsanteilen ergibt. Hieraus resultiert eine Unsicherheit, die, auch unter Berücksichtigung der Effektstärke im Endpunkt Gesamtüberleben, jedoch nicht als derart gravierend eingeschätzt wird, als dass von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen wäre.

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung werden die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch verzerrt eingestuft.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft einen Hinweis für den festgestellten Zusatznutzen ab.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Enhertu mit dem Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan.

Enhertu wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Trastuzumab-Deruxtecan ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Trastuzumab-Deruxtecan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen 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), Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin als geeignete Komparatoren benannt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten und kontrollierten Phase III-Studie DESTINY-Breast02 vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich im Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Kategorie Morbidität lässt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein Vorteil für die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan feststellen, der als eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes gewertet wird. In der Gesamtschau liegt hinsichtlich der Symptomatik ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ebenfalls ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der positiven Effekte auf die Morbidität und Lebensqualität für Trastuzumab-Deruxtecan in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe vorliegt.

Die Aussagekraft wird als Hinweis eingestuft.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Trastuzumab-Deruxtecan einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

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

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen stellt eine Unterschätzung dar. Dies ist insbesondere zurückzuführen auf die mögliche Abweichung der Anteilswerte zur Stadieneinteilung, auf die Unsicherheit der Progressionsanteile durch über- und unterschätzende Aspekte, auf unsichere Anteilswerte zum inoperablen Mammakarzinom, denen veraltete Daten zugrunde liegen, auf Unklarheit der Übertragbarkeit einer rechnerisch nicht nachvollziehbaren HER2-Positivitätsrate ohne Stadieneinschränkung auf das metastasierte oder inoperable Mammakarzinom, auf Anteilswerte für den Erhalt einer Drittlinietherapie, die sich auf eine abweichende Population beziehen, auf Einschluss von ausschließlich inzidenten statt prävalenten Patientinnen und Patienten und auf die für das Betrachtungsjahr nicht nachvollziehbare Reduktion der Untergrenze auf 1 Patientin bzw. 1 Patient.

Aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer deutlich unterschätzten Spanne zu den Patientenzahlen bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Tucatinib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Beschluss vom 2. September 2021). Von diesem Anwendungsgebiet unterscheidet sich das vorliegende Anwendungsgebiet lediglich formal dahingehend, dass es sich auf Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom bezieht, wohingegen sich das Anwendungsgebiet von Tucatinib auf Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bezieht.

Die im Beschluss zu Tucatinib angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten (ca. 1350 bis 1640 Patientinnen und Patienten) wurde bereits als unterschätzt bewertet, so dass die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne im vorliegenden Anwendungsgebiet (ca. 1 bis 1530 Patientinnen und Patienten) umso mehr eine Unterschätzung darstellt. Somit wird im vorliegenden Verfahren die höhere Spanne von ca. 1350 bis 1640 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation veranschlagt.

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 Enhertu (Wirkstoff: Trastuzumab-Deruxtecan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. November 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und erfahrene 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

Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2023).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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 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.

Trastuzumab

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab-Deruxtecan	1 x pro 21-Tage-Zyklus	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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Trastuzumab	1 × alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Tucatinib in Kombination mit Capecitabin und Trastuzumab				
Tucatinib	2 × täglich	365	1	365
Capecitabin	an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus, 2 × täglich	17,4	14	243,6
Trastuzumab	1 × alle 21 Tage	17,4	1	17,4
^a Es werden nur Kosten für Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab und Tucatinib in Kombination mit Capecitabin und Trastuzumab abgebildet. Daneben stellt Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Diese Arzneimitteltherapie ist jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.				

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab-Deruxtecan	5,4 mg/kg = 370,98 mg	370,98 mg	4 x 100 mg	17,4	69,6 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a					
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin					
Lapatinib	1250 mg	1250 mg	5 x 250 mg	365	1825 x 250 mg
Capecitabin	1000 mg/m ² = 1760 mg	3500 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	1000 mg	1000 mg	4 x 250 mg	365	1460 x 250 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. 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 150 mg		
Tucatinib in Kombination mit Capecitabin und Trastuzumab					
Tucatinib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1460 x 150 mg
Capecitabin	1000 mg / m ² = 1760 mg	3500 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
Trastuzumab	Zyklus 1: 8 mg/kg	549,6 mg	1 x 420 mg + 1 x 150 mg	17,4	1 x 420 mg + 1 x 150 mg
	ab Zyklus 2: 6 mg/kg	412,2 mg	1 x 420 mg		16,4 x 420 mg
^a Es werden nur Kosten für Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab und Tucatinib in Kombination mit Capecitabin und Trastuzumab abgebildet. Daneben stellt Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Diese Arzneimitteltherapie ist jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.					

Kosten:

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-Deruxtecan	1 PIK	2 405,72 €	1,77 €	229,89 €	2 174,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin 500 mg ²	120 FTA	151,81 €	1,77 €	11,11 €	138,93 €
Capecitabin 300 mg ²	30 FTA	36,33 €	1,77 €	0 €	34,56 €
Capecitabin 150 mg ²	120 FTA	54,11 €	1,77 €	3,39 €	48,95 €
Lapatinib 250 mg	70 FTA	1722,73 €	1,77 €	178,65 €	1542,31 €
Trastuzumab 420 mg	1 PIK	2216,18 €	2,00 €	211,33 €	2002,85 €
Trastuzumab 150 mg	1 ILO	798,19 €	1,77 €	74,69 €	721,73 €
Tucatinib 150 mg	84 FTA	5077,79 €	1,77 €	491,49 €	4584,53 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Tab: 15. Januar 2023

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 „Hilfsstaxe“, 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.

² Festbetrag

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.

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 23. März 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 27. Juli 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Juli 2022 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-Deruxtecan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Oktober 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 19. Dezember 2022 statt.

Mit Schreiben vom 6. Dezember 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. Januar 2023 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. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	3. Januar 2023 17. Januar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken