

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 (neues Anwendungsgebiet:
Mammakarzinom, HER2-low, inoperabel oder metastasiert,
vorbehandelt)

Vom 20. Juli 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	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	14
2.4	Therapiekosten	15
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) wurde am 1. Februar 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 23. Januar 2023 hat Trastuzumab-Deruxtecan die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 31. Januar 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan mit dem neuen Anwendungsgebiet: „Enhertu wird angewendet als Monotherapie

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2023 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

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.07.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie:

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

- Capecitabin

oder

- Eribulin

oder

- Vinorelbin

oder

- eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.)

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Trastuzumab-Deruxtecan folgende Wirkstoffe zugelassen:

5-Fluorouracil, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Doxorubicin (liposomal), Epirubicin, Eribulin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin, Vinorelbin, Olaparib, Talazoparib sowie Sacituzumab Govitecan.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das HER2-positive Mammakarzinom und zur endokrin-basierten 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. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015
 - Olaparib: Beschluss vom 16. Januar 2020
 - Talazoparib: Beschluss vom 20. November 2020
 - Sacituzumab Govitecan: Beschluss vom 19. Mai 2022

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungs-überschreitenden 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 systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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.

Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind Patientinnen und Patienten mit geringer HER2-Expression (laut Fachinformation definiert als ICH1+ oder ICH2+/ISH-) umfasst. Für diese Patientinnen und Patienten existiert derzeit keine zielgerichtete Therapieoption, und eine Behandlung dieser Patientinnen und Patienten erfolgt laut aktuellen Leitlinien und schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften gemäß den Therapieempfehlungen für HER2-negativen Brustkrebs. Therapien, die ausschließlich bei HER2-positivem Brustkrebs angezeigt sind, wurden daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Es wird vorausgesetzt, dass für Patientinnen und Patienten mit HR-positivem Mammakarzinom die endokrinen Therapieoptionen in der vorliegenden Behandlungssituation ausgeschöpft sind.

Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Taxan- und / oder Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben.

Zudem wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan keine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt.

Laut aktuellen Leitlinien stellt für Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem, fortgeschrittenem / metastasiertem Mammakarzinom, die chemotherapeutisch vorbehandelt worden sind, bei Krankheitsprogression oder Rezidiv eine weitere zytotoxische Chemotherapie den derzeitigen Behandlungsstandard dar. Bezüglich der zytotoxischen Chemotherapien sollten entsprechend der Leitlinien primär Monotherapien zur Anwendung kommen. Lediglich bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund stärkerer Beschwerden, raschen Tumorstadiums und aggressiven Tumorverhaltens wird laut Leitlinienempfehlungen eine Polychemotherapie als indiziert angesehen.

Eine Behandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen kommt bei Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, die noch keine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder auch als Re-Therapie bei entsprechend individuellen Voraussetzungen.

Von den in verschiedenen Leitlinien neben Taxanen und Anthrazyklinen primär genannten Wirkstoffen sind Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin zur Anwendung als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen.

Für Eribulin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist, hat der G-BA für Patientinnen und Patienten, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 22. Januar 2015).

Unter Berücksichtigung des Stellenwertes von Eribulin in aktuellen Leitlinienempfehlungen in Relation zu anderen Therapieoptionen sowie angesichts der Beschränkung des Zusatznutzens auf einen Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes wird Eribulin neben Capecitabin und Vinorelbin als eine gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption angesehen.

Weiterhin ist Sacituzumab Govitecan zur Behandlung des nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung, zugelassen. Mit Beschluss vom 19. Mai 2022 hat der G-BA für Sacituzumab Govitecan einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin festgestellt. Seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird Sacituzumab Govitecan für Patientinnen und Patienten mit triple-negativem Mammakarzinom nach mindestens 2 systemischen Vortherapien als eine mögliche Behandlungsoption angesehen. Demgegenüber findet Sacituzumab Govitecan in der deutschen S3-Leitlinie derzeit keine Erwähnung. Zudem ist zu berücksichtigen, dass das zugelassene Anwendungsgebiet von Sacituzumab Govitecan und das bewertungsrelevante, vorliegende Anwendungsgebiet hinsichtlich der Zielpopulation nur zu einem geringen Anteil eine Überschneidung aufweisen. Sacituzumab Govitecan kommt nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Insgesamt bestimmt der G-BA Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin und eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien.

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.

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 hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 vorgelegt.

DESTINY-Breast04 ist eine multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs eingeschlossen, die bereits 1 oder 2 Chemotherapielinien in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.

Der HER2-low-Status ist in der Studie DESTINY-Breast04 als eine geringe HER2-Expression in Form einer Färbeintensität mittels Immunhistochemie (IHC) von 1+ oder 2+ definiert. Sofern IHC 2+ vorliegt, muss eine in-situ-Hybridisierung (ISH) gleichzeitig negativ sein. Auf dieser Definition des HER2-Tumorstatus basiert die Zulassung von Trastuzumab-Deruxtecan im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Der Studieneinschluss erfolgte unabhängig vom Hormonrezeptor-Status. Sofern Patientinnen und Patienten einen positiven Hormonrezeptor-Status aufwiesen, musste der Brustkrebs refraktär gegenüber einer endokrinen Therapie sein.

Weiterhin mussten die Patientinnen und Patienten zum Einschluss einen Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Die 557 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan (N = 373) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N= 184) zugeteilt. Dabei musste für die Patientinnen und Patienten vor der Randomisierung die Entscheidung getroffen werden, mit welcher der zur Auswahl stehenden Therapieoptionen die jeweilige Patientin bzw. der jeweilige Patient im Fall der Randomisierung in den Vergleichsarm behandelt werden sollte.

Es erfolgte eine Stratifizierung nach HER2-Status (IHC 1+ vs. IHC 2+/ISH negativ), Anzahl vorheriger Chemotherapien in der metastasierten Situation (1 vs. 2) und Hormonrezeptor- / Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)-Status (Hormonrezeptor-positiv mit vorheriger CDK4/6-

Inhibitor-Therapie vs. Hormonrezeptor-positiv ohne vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie vs. Hormonrezeptor-negativ).

Die Behandlung erfolgte in der Studie DESTINY-Breast04 bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende.

DESTINY-Breast04 wird in 161 Studienzentren in Asien, Europa und Nordamerika durchgeführt. Die Studie startete im Dezember 2018 und ist derzeit noch laufend.

Für die Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt vom 11.01.2022 vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die nach 318 Ereignissen für den Endpunkt PFS in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs geplante finale Analyse. Zugleich stellt dieser Datenschnitt die finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben dar. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse dieses Datenschnitts herangezogen.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in DESTINY-Breast04

In der Dossierbewertung des IQWiG wurde angemerkt, dass für die Anwendung der Wirkstoffe Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel laut der jeweiligen Fachinformation bestimmte Voraussetzungen einer Vorbehandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen erfüllt sein müssen. Gemäß der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt zudem eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie nur für diejenigen Patientinnen und Patienten eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar, die noch keine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen. Diesbezüglich wurde vom IQWiG in der Dossierbewertung darauf hingewiesen, dass in den Studienunterlagen lediglich auf Basis aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Angaben zu vorherigen systemischen Krebstherapien und nicht pro angewendeter Wirkstoffoption vorlagen. Es waren zudem keine Informationen dazu verfügbar, welche Wirkstoffe die Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss erhalten hatten oder ob ggf. eine Re-Therapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erfolgte.

Weiter wurde in der Dossierbewertung des IQWiG ausgeführt, dass in der Studie DESTINY-Breast04 zum Teil von der Fachinformation abweichende Dosierungen möglich waren. Capecitabin konnte in einer zum Teil geringeren Dosierung eingesetzt werden, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel konnten neben der zulassungskonformen 3-wöchentlichen Dosierung auch in einer wöchentlichen Dosierung angewendet werden. Vom IQWiG wurde darauf hingewiesen, dass in den Studienunterlagen keine Informationen dazu verfügbar waren, welche Dosisregime konkret eingesetzt wurden.

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis für Paclitaxel als Monotherapie in der Zweitlinie 175 mg/m² KOF alle 3 Wochen. In den Leitlinien liegen keine einheitlichen Angaben vor. In den in den Leitlinien referenzierten Studien wurde am häufigsten ein Dosierungsschema von 175 mg/m² KOF Paclitaxel alle 3 Wochen oder 80 bis 90 mg/m² KOF Paclitaxel wöchentlich verwendet.

In den Stellungnahmen klinischer Experten wurden sowohl die in der Studie DESTINY-Breast04 angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch eine reduzierte Dosierung mit wöchentlicher Gabe besser verträglich sowie von höherer Wirksamkeit sein und käme in der klinischen Praxis entsprechend zum Einsatz.

Insgesamt lässt sich ableiten, dass die niedrigere Dosierung von Capecitabin sowie die wöchentliche Gabe der Taxane ebenfalls dem therapeutischen Standard in der klinischen Praxis entsprechen.

Zur relevanten Teilpopulation der Studie DESTINY-Breast04

In der Studie DESTINY-Breast04 erhielten 9 % aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Gemcitabin als Monotherapie. Gemcitabin ist nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie und im vorliegenden Anwendungsgebiet nur in Kombination mit Paclitaxel zugelassen. In der Dossierbewertung des IQWiG wurde auf eine sich daraus ergebende Unsicherheit hingewiesen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Bewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche Analysen unter Ausschluss der vor der Randomisierung einer Gemcitabin-Behandlung zugeordneten Patientinnen und Patienten vorgelegt. Diese Teilpopulation umfasst 344 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 165 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Der vorliegenden Bewertung werden die Ergebnisse für diese Teilpopulation zugrunde gelegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie DESTINY-Breast04 als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel, deren Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für diesen Endpunkt lag eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Viszerale Erkrankung (ja/nein)“ vor. Dabei zeigte sich sowohl für die Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung als auch für diejenigen ohne viszerale Erkrankung jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Jedoch unterschied sich das Ausmaß des Effekts zwischen den Subgruppen. Demnach zeigte sich für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung ein positiver Effekt größeren Ausmaßes als bei Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie DESTINY-Breast04 wird diese Effektmodifikation durch das Merkmal „Viszerale Erkrankung“ als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten. Die Daten zu den Subgruppen „mit viszeraler Erkrankung“ und „ohne viszerale Erkrankung“ werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen und daher bei den Studienergebnissen abgebildet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war in der Studie DESTINY-Breast04 operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt anhand mRECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.

Bezogen auf die relevante Teilpopulation zeigte sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel.

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“ erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien). 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.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie DESTINY-Breast04 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte und $\geq 15\%$ der Skalenspannweite für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die EORTC-Fragebögen werden nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte herangezogen. Für die vorliegende Bewertung werden die Analysen zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Bei der Analyse zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation für die Endpunkte Schmerzen und Schlaflosigkeit jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö zeigten sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine geeigneten Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse wird hinsichtlich der Symptomatik kein überwiegender Vor- oder Nachteil festgestellt.

Gesundheitszustand

Der allgemeine Gesundheitszustand wird in der Studie DESTINY-Breast04 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 15 Punkte für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die vorliegende Bewertung werden die Analysen zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich des Gesundheitszustandes liegen somit weder positive noch negative Effekte von Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DESTINY-Breast04 mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte und $\geq 15\%$ der Skalenspannweite für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die EORTC-Fragebögen werden nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte herangezogen. Für die vorliegende Bewertung werden die Analysen zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Bei der Analyse zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation für die Endpunkte körperliche Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und Körperbild jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt Freude am Sex liegen keine geeigneten Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt liegen in Bezug auf die Lebensqualität Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie DESTINY-Breast04 traten bezogen auf die relevante Teilpopulation in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Spezifische UE

Bezogen auf die relevante Teilpopulation lag für die spezifischen UE Hand-Fuß-Syndrom (PT, UE) und Neutropenie (PT, schwere UE) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan vor. Für die spezifischen UE Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UE), Übelkeit (PT, schwere UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, schwere UE) wurden vom

pharmazeutischen Unternehmer keine Berechnungen zum Hazard Ratio sowie kein p-Wert vorgelegt. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen ist jedoch nicht davon auszugehen, dass sich beim Vorliegen geeigneter Analysen ein statistisch signifikanter Effekt ergibt.

Zusammenfassend lässt sich bei den Nebenwirkungen aufgrund der positiven Effekte bei den SUE und den schweren UE ein Vorteil der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lagen im Detail sowohl Vor- als auch Nachteile von Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan liegen Daten aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie DESTINY-Breast04 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel vor.

Der vorliegenden Bewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zugrunde gelegt, für die Patientinnen und Patienten mit einer Behandlung mit Gemcitabin ausgeschlossen wurden, welches nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -BR23) wird in der Gesamtschau der Ergebnisse kein überwiegender Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan festgestellt. Hinsichtlich des Gesundheitszustands (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich weder positive noch negative Effekte.

In Bezug auf die Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -BR23) liegen Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile von Trastuzumab-Deruxtecan bei den schwerwiegenden UE und den schweren UE. In Bezug auf die Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Trastuzumab-Deruxtecan.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund der deutlichen positiven Effekte auf die Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität und der Nebenwirkungen für Trastuzumab-Deruxtecan in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie DESTINY-Breast04.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Für die Endpunkte im Bereich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung und des im Studienverlauf stark sinkenden, zwischen den Therapiearmen differenziellen Rücklaufs von Fragebögen als hoch eingestuft.

Weiter bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DESTINY-Breast04. Diesbezüglich blieb auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Informationen unklar, inwieweit die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie eine den jeweiligen Vorgaben der Fachinformationen entsprechende Vortherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erhalten hatten. Es blieb ebenso unklar, inwieweit eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie in der Studie entsprechend der vom G-BA bestimmten Vorgaben hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Einsatz kam. Auch auf Basis der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Informationen konnten die genannten Unsicherheiten nicht ausgeräumt werden.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan:

„Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.“

Enhertu wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.) bestimmt.

Für die Bewertung liegt die offene RCT DESTINY-Breast04 vor, in welcher Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel verglichen wird.

Die Bewertung basiert auf Auswertungen zu einer Teilpopulation, die vor der Randomisierung einer Behandlung mit Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel zugeordnet wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch Trastuzumab-Deruxtecan, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Hinsichtlich der Symptomatik wird in der Gesamtschau der Ergebnisse kein überwiegender Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan festgestellt. Hinsichtlich des Gesundheitszustands zeigen sich weder positive noch negative Effekte.

In Bezug auf die Lebensqualität liegen Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile von Trastuzumab-Deruxtecan bei den schwerwiegenden UE und schweren UE. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile.

Insgesamt ist die Datengrundlage insbesondere angesichts der fehlenden Verblindung mit Unsicherheiten behaftet. Diese werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.

Im Ergebnis stellt der G-BA insbesondere aufgrund der deutlichen positiven Effekte auf die Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität und der Nebenwirkungen für Trastuzumab-Deruxtecan einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel 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).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die vorgelegten Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet sind. Dies resultiert zum einen daraus, dass Patientinnen und Patienten unberücksichtigt blieben, deren Brustkrebs vor mehr als 10 Jahren in einem früheren Stadium erstdiagnostiziert wurde und bis zum aktuellen Jahr eine Progression zum inoperablen oder metastasierten Stadium aufgewiesen hat. Zum anderen wurden, anstatt auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie zu beschränken, Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die in einem Zeitraum von 10 Jahren seit Diagnose eine Progression zu einem lokoregionären Rezidiv erleiden. Des Weiteren ist die Übertragbarkeit von Anteilswerten zum Erhalt einer Chemotherapie auf die aktuelle Versorgungssituation unklar.

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: 27. April 2023):

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 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.

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				
Capecitabin	2x an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
Eribulin	Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Vinorelbin	1 x wöchentlich	52,1	1	52,1
Anthrazyklin – oder Taxan-haltige Therapieregime				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Doxorubicin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	5 - 11 ²	1	5,0 – 11,0
pegyliertes liposomales Doxorubicin	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13,0
Epirubicin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	10 - 16 ³	1	10,0 – 16,0

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Die Angaben zu den Dosierungen beziehen sich auf die Anwendungen bei Frauen, da Brustkrebs bei Männern relativ selten vorkommt. 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).⁴

Bei Doxorubicin und Epirubicin wurde die kumulative Gesamtdosis berücksichtigt (450 – 550 mg/m² für Doxorubicin bzw. 900 – 1.000 mg/m² für Epirubicin). Für Doxorubicin und Epirubicin liegen Fachinformationen mit unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen vor (Doxorubicin: 50 - 80 mg/m² und 60 - 75 mg/m²; Epirubicin: 75 - 90 mg/m² und 60 - 90 mg/m²). Für die Kostenberechnung wurden die Dosierungsempfehlungen mit der größten Spanne herangezogen: Doxorubicin 50 - 80 mg/m² und Epirubicin: 60 - 90 mg/m². In der Tabelle „Verbrauch“ werden ausschließlich die Dosierungsschemata dargestellt, die bei der Berechnung die Spanne der Jahrestherapiekosten ergeben.

² Die maximale Gesamtdosis für Doxorubicin von 450-550 mg/m² Körperoberfläche sollte zur Vermeidung kardialer Toxizität nicht überschritten werden.

³ Die kumulative Gesamtdosis für Epirubicin von 900 – 1000 mg/m² sollte zur Vermeidung kardialer Toxizität nicht überschritten werden.

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

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					
Capecitabin	1250 mg/m ² = 2200 mg	2 x 2200 mg	8 x 500 mg + 2 x 150 mg	243,6	1948,8 x 500 mg + 487,2 x 150 mg
Eribulin	1,23 mg/m ² = 2,17 mg	2,17 mg	5 x 0,44 mg	34,8	174 x 0,44 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² - 30 mg/m ² = 44 mg - 52,8 mg	44 mg – 52,8 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52,1	52,1 x 50 mg – 52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 mg –
Anthrazyklin – oder Taxan-haltiges Therapieregime					
Docetaxel	100 mg/m ² = 176 mg	176 mg	1 x 160 mg + 1 x 20 mg	17,4	17,4 x 160 mg + 17,4 x 20 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 308 mg	308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg
nab-Paclitaxel	260 mg/m ² = 457,6 mg	457,6 mg	5 x 100 mg	17,4	87 x 100 mg
Doxorubicin	50 mg/m ² - 80 mg/m ² = 88 mg - 140,8 mg	88 mg – 140,8 mg	1 x 100 mg - 1 x 150 mg	5,0 - 11,0	11 x 100 mg – 5 x 150 mg
pegyliertes liposomales Doxorubicin	50 mg/m ² = 88 mg	88 mg	1 x 50 mg - 2 x 20 mg	13,0 - 26,0	13,0 x 50 mg + 26,0 x 20 mg
Epirubicin	60 mg/m ² - 90 mg/m ² = 105,6 mg - 158,4 mg	105,6- 158,4 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg - 1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	10,0 - 16,0	16 x 100 mg + 16 x 10 mg - 10 x 100 mg + 10 x 50 mg + 10 x 10 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	
Zu bewertendes Arzneimittel						
Trastuzumab-Deruxtecan	100 mg	1 PKI	2 405,72 €	2,00 €	229,89 €	2 173,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Capecitabin ⁵	500 mg	120 FTA	54,11 €	2,00 €	3,39 €	48,72 €
Capecitabin ⁵	150 mg	120 FTA	151,81 €	2,00 €	11,11 €	138,70 €
Eribulin	0,44 mg	6 ILO	2 429,93 €	2,00 €	232,26 €	2 195,67 €
Vinorelbin	50 mg	10 IFK	1 424,53 €	2,00 €	67,07 €	1 355,46 €
Vinorelbin	10 mg	10 IFK	293,98 €	2,00 €	13,42 €	278,56 €
Docetaxel	160 mg	1 IFK	820,45 €	2,00 €	38,40 €	780,05 €
	20 mg	1 IFK	112,43 €	2,00 €	4,80 €	105,63 €
Paclitaxel	300 mg	1 IFK	847,45 €	2,00 €	39,68 €	805,77 €
	30 mg	1 IFK	94,12 €	2,00 €	3,93 €	88,19 €
nab-Paclitaxel	100 mg	1 PIS	429,33 €	2,00 €	19,84 €	407,49 €
Doxorubicin ⁵	100 mg	1 IFK	285,75 €	2,00 €	0,00 €	283,75 €
	150 mg	1 ILO	418,32 €	2,00 €	0,00 €	416,32 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin	20 mg	1 IFK	721,45 €	2,00 €	89,87 €	629,58 €
	50 mg	1 IFK	1 778,86 €	2,00 €	224,69 €	1 552,17 €
Epirubicin	100 mg	1 ILO	300,81 €	2,00 €	13,74 €	285,07 €
	50 mg	1 ILO	155,41 €	2,00 €	6,84 €	146,57 €
	10 mg	1 ILO	39,47 €	2,00 €	1,34 €	36,13 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung						

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2023

⁵ Festbetrag

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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Paclitaxel							
Dexamethason ⁵ 2 x 20 mg	20 TAB x 40 mg	81,55 €	2,00 €	0,00 €	79,55 €	17,4	69,21 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 6,87 mg	5 x 4 mg ILO	23,67 €	2,00 €	5,53 €	16,14 €	17,4	112,33 €
Cimetidin i.v. 300 mg	10 AMP à 200 mg	19,77 €	2,00 €	0,40 €	17,37 €	17,4	60,45 €
Abkürzungen: AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Stand Lauer-Steuer: 1. Juli 2023

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 „Hilfsteuer“, 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 Hilfsteuer in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfsteuer. 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 G-BA 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.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

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 6. Dezember 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 31. Januar 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 1 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Februar 2023 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 26. April 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Juni 2023 statt.

Mit Schreiben vom 6. Juni 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Juni 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 11. Juli 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juli 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. Mai 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Juni 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. Juni 2023 20. Juni 2023 5. Juli 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juli 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken