

# 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:  
Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen  
Übergangs, HER2+, nach Trastuzumab-basierter Therapie)

Vom 20. Juli 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	11
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>12</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>13</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>13</b>
<b>2.5</b>	<b>Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab-Deruxtecan eingesetzt werden können .....</b>	<b>18</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>19</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>19</b>

## **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 16.09.2022 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Trastuzumab-Deruxtecan in dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet „fortgeschrittenes oder metastasiertes HER2-positives Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

In seiner Sitzung am 3. November 2022 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 „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“ wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „fortgeschrittenes oder metastasiertes HER2-positives Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs“ hat Trastuzumab-Deruxtecan die Zulassungerweiterung als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 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, Satz 7) am 12. Dezember 2022 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 3. November 2022 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan in diesem Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 23. Januar 2023 erfolgten Zulassung von Trastuzumab-Deruxtecan in dem Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit „inoperablen oder metastasierten 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“ sowie 6 Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt, d.h. spätestens am 9. Juli 2023.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 31. Januar 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 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 „fortgeschrittenes HER2-positives Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Therapie“ 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](http://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 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 Methoden<sup>1</sup> 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:

---

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

## 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 fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.07.2023):**

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie:**

- Docetaxel vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie  
*oder*
- Irinotecan vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie  
*oder*
- Paclitaxel vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie  
*oder*
- Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie:**

- Trifluridin/Tipiracil

#### 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. Neben Trastuzumab-Deruxtecan sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin, Carmustin, Pembrolizumab und Ramucirumab sowie die Wirkstoffkombinationen Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und Trifluridin/Tipiracil zugelassen.

zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht-resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht angezeigt ist. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung daher nicht in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Pembrolizumab: Beschluss vom 19. Januar 2023
- Trifluridin/Tipiracil: Beschluss vom 2. April 2020
- Ramucirumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie.

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.

Insgesamt ist festzustellen, dass für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach Vorbehandlung mit einem Trastuzumab-basiertem Therapieregime die Evidenz limitiert ist. Zum derzeitigen Stand liegen für die zweite oder nachfolgende Therapielinien keine spezifischen HER2-gerichteten Therapieempfehlungen vor.

Aus der vorliegenden Evidenz lassen sich keine Hinweise ableiten, dass bei HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bestimmte Faktoren vorliegen, die eindeutig gegen eine Behandlung mit den bisherigen bzw. aktuellen Standardtherapien sprechen. Somit werden für die zweckmäßige Vergleichstherapie jene Therapieoptionen in Betracht gezogen, die unabhängig vom HER2-Status und somit für die diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet adressiert mehrere Therapielinien. Für Patientinnen und Patienten, die bereits eine vorhergehende Trastuzumab-basierte Erstlinientherapie erhalten haben und für Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens zwei vorhergehende Therapieschemata einschließlich Trastuzumab erhalten haben, kommen gemäß vorliegender Evidenz verschiedene Therapieoptionen in Betracht. Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet zwischen a) Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie und b) Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, unterschieden.

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie

Laut Leitlinien wird für die vorliegende Behandlungssituation eine systemische Therapie empfohlen.

Hierfür kommen gemäß Zulassungsstatus und Leitlinienempfehlung der Wirkstoff Ramucirumab oder die Wirkstoffkombination Ramucirumab mit Paclitaxel in Betracht.

In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 20. Oktober 2016 für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt. Demgegenüber wurde mit Beschluss vom 20. Oktober 2016 für Ramucirumab als Monotherapie, vor dem Hintergrund, dass keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, kein Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt. Ramucirumab als Monotherapie wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für Erwachsene mit einem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer Therapie steht die noch recht neue Behandlungsoption Pembrolizumab zur Verfügung. Der Wirkstoff wurde am 25. April 2022 zugelassen. Laut Leitlinie kann bei Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität nach Ausschöpfung anderer zugelassener Therapien eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erwogen

werden, allerdings ist der Stellenwert laut Leitlinie bei unselektionierten Erwachsenen unklar. In der Nutzenbewertung wurde bei Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie ein Anhaltspunkt auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 19. Januar 2023). Für den vorliegenden Beschluss wird Pembrolizumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Laut aktuellen Leitlinien werden für die vorliegende Behandlungssituation zudem Monotherapien mit den Wirkstoffen Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel empfohlen.

Es ist eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln festzustellen.

Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan (als Monotherapie) sind nicht für die Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des Ösophagus mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie zugelassen, können jedoch als „Off-Label-Use“ verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

In der Gesamtschau hat der G-BA daher Docetaxel, Irinotecan, Paclitaxel oder Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab

Laut aktuellen Leitlinien und Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird für die vorliegende Behandlungssituation nach zwei oder mehr vorherigen systemischen Therapien, einschließlich Trastuzumab, eine Behandlung mit der Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil empfohlen.

Trifluridin/Tipiracil ist bei Patientinnen und Patienten zugelassen, welche bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 2. April 2020 vom G-BA für Trifluridin/Tipiracil ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.

Auch für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, kann die neue Behandlungsoption Pembrolizumab laut Zulassung in Betracht gezogen werden. In der Nutzenbewertung von Pembrolizumab wurde bei Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien kein Zusatznutzen gegenüber Trifluridin/Tipiracil festgestellt, da keine geeigneten Daten vorgelegt wurden (Beschluss vom 19. Januar 2023). Für den vorliegenden Beschluss wird Pembrolizumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtbetrachtung wird daher Trifluridin/Tipiracil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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 wurden für Patientengruppe a) im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als geeignete Komparatoren erachtet:

- Irinotecan
- Docetaxel
- Paclitaxel
- Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (als Monotherapie) sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen, können jedoch als „Off-Label-Use“ für Patientinnen und Patienten mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Therapie verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie). Mit dem vorliegenden Beschluss berücksichtigt der G-BA den Beschluss des G-BA vom 13. April 2023 zur Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

#### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

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

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierter Erstlinientherapie  
und
- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan für die Gesamtpopulation, Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 vorgelegt.

#### *DESTINY-Gastric01*

In die offene, randomisierte, kontrollierte Phase-II-Studie DESTINY-Gastric01 wurden Erwachsene (ab 20 Jahren) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Progression während oder nach mindestens 2 vorhergehenden Therapieschemata einschließlich eines Fluoropyrimidins, Platin und Trastuzumab eingeschlossen. In den beiden relevanten Studienarmen wurde Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder Paclitaxel verglichen. Die Studie wurde seit 2017 in 66 Studienzentren in Japan und Südkorea durchgeführt.

Insgesamt wurden in die beiden relevanten Studienarme 188 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert. In den Interventionsarm mit Trastuzumab-Deruxtecan wurden 126 Patientinnen und Patienten und in den Kontrollarm 62 Patientinnen und Patienten aufgeteilt. Es wurde dabei stratifiziert nach geografischer Region (Japan oder Südkorea), Eastern Cooperative Oncology Group–Performance Status (ECOG-PS) (0 oder 1) und HER2-Status.

Die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation mit 6,4 mg / kg alle 3 Wochen. Für die Behandlung mit den Chemotherapien im Kontrollarm wurden 150 mg / m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) Irinotecan (alle 2 Wochen) und 80 mg / m<sup>2</sup> KOF Paclitaxel (wöchentlich) gegeben, eine Dosisreduktion war erlaubt.

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte in beiden Studienarmen bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, nach ärztlicher Entscheidung, bis zum Widerruf der Einwilligung, bis zum Eintreten einer Schwangerschaft, bis zum Studienende oder Loss to Follow-up oder bis zum Tod. Die Patientinnen und Patienten konnten nach Abbruch der Studienmedikation eine Folgetherapie beginnen. Im Dossier wurden keine Angaben zu Folgetherapien gemacht.

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (ORR) nach unabhängiger, zentraler Bewertung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

Zur Studie DESTINY-Gastric01 liegen Datenschnitte vom 8. November 2019 und vom 3. Juni 2020 vor.

## *DESTINY-Gastric02*

Die DESTINY-Gastric02 ist eine nicht-kontrollierte, offene Phase-II-Studie, in die Patientinnen und Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Progression während oder nach einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie aufgenommen wurden. Die 1-armige Studie wurde seit 2019 in 24 Studienzentren in Belgien, Italien, Spanien, Großbritannien und den USA durchgeführt. Insgesamt wurden in die Studie 79 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation mit 6,4 mg / kg alle 3 Wochen.

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, nach ärztlicher Entscheidung, bis zum Widerruf der Einwilligung, bis zum Eintreten einer Schwangerschaft oder bis zum Tod.

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (ORR) nach unabhängiger, zentraler Bewertung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

Zur Studie DESTINY-Gastric02 liegen Datenschnitte vom 9. April 2021 und 8. November 2021 vor. Der zweite Datenschnitt vom 8. November 2021 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nur für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte ausgewertet, nicht für patientenberichtete Endpunkte. Die Studie DESTINY-Gastric02 wurde nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers durchgeführt, um entsprechend den Empfehlungen der EMA Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten in Nordamerika und der europäischen Union zu erheben.

## Bewertung

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier eine zusammengefasste Patientengruppe betrachtet und für den Nachweis des Zusatznutzens in dieser Patientengruppe die Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 vorgelegt. Diesbezüglich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als Vergleich eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, welche die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und zusätzlich für Patientinnen und Patienten ab der Drittlinie Trifluridin/Tipiracil umfasst, herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer begründet das Vorgehen damit, dass nach 2 oder mehr Vortherapien die jeweils ungenutzten Therapieoptionen in der folgenden Therapielinie einen Stellenwert besitzen. Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Informationen lässt sich nicht ableiten, dass in der Drittlinie neben Trifluridin/Tipiracil auch Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen. Für die vom pharmazeutischen Unternehmer für Irinotecan genannten Studien ist darüber hinaus unklar, nach welchen Kriterien die herangezogenen Quellen ausgesucht wurden. Insgesamt sind die Argumente des pharmazeutischen Unternehmers nicht geeignet, eine Abweichung von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu begründen. Auf die Begründung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Abschnitt 2.1.2 wird verwiesen. Somit ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht sachgerecht.

Die vorliegende Bewertung wurde für Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie (Patientengruppe a)) und in der Drittlinie (Patientengruppe b)) gegenüber der jeweiligen, vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie

Für Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie, legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens in der Zweitlinientherapie vor. Die Studie DESTINY-Gastric01 umfasst Patientinnen und Patienten mit Progression während oder nach mindestens zwei vorhergehenden Therapieschemata einschließlich Trastuzumab (in der Drittlinientherapie) und beinhaltet keine für die Nutzenbewertung der Zweitlinie relevante Patientenpopulation. Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan in der Zweitlinientherapie nachzuweisen. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab

Für die Nutzenbewertung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens in der Drittlinientherapie vor. Die Daten der Studie DESTINY-Gastric01 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie Trifluridin/Tipiracil nicht umgesetzt ist, da die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder Paclitaxel erhielten. Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, nachzuweisen. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

#### **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 wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Trastuzumab-Deruxtecan ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben“.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie  
und
- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde eine zusammenfassende Betrachtung der beiden Patientengruppen vorgenommen und hierfür die Studien DESTINY-Gastric01, in der Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan und Paclitaxel verglichen wurde und die 1-armige Studie DESTINY-Gastric02 herangezogen. Das vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Vorgehen wurde als nicht sachgerecht erachtet und die vorliegende Bewertung separat für die Patientengruppen a) und b) gegenüber der jeweiligen, vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt.

#### Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden Docetaxel oder Irinotecan oder Paclitaxel oder Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel bestimmt.

Die Studie DESTINY-Gastric01 umfasst Patientinnen und Patienten mit Progression während oder nach mindestens zwei vorhergehenden Therapieschemata einschließlich Trastuzumab (in der Drittlinientherapie). Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie nachzuweisen. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

#### Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Trifluridin/Tipiracil bestimmt.

Die Daten der Studie DESTINY-Gastric01 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA für die Drittlinientherapie benannte zweckmäßige Vergleichstherapie Trifluridin/Tipiracil nicht umgesetzt ist. Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, nachzuweisen. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

## **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. Hierbei ist von einer Unterschätzung auszugehen. Ursächlich hierfür sind die fehlende Berücksichtigung der Zeiträume größer 5 Jahre bei der kumulativen Inzidenz

der Krankheitsprogression in das UICC-Stadium IV und die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen lokal fortgeschrittenem Karzinom. Weiterhin wurden nur die Patientinnen und Patienten erfasst, die tatsächlich eine Zweit- oder Drittlinientherapie erhalten haben und nicht alle Patientinnen und Patienten mit einem Progress nach vorangegangener Therapie. Auch Patientinnen und Patienten mit mehr als 3 Therapielinien wurden bei der Herleitung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt.

### **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: 17. Mai 2023).

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information\\_de.pdf](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 mit Magenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie 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 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.

Für die Anwendung von Docetaxel, Irinotecan und Paclitaxel als Monotherapien wird in der Off-Label-Indikation Magenkarzinom mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup>, alle 3 Wochen; Irinotecan: 150 mg/m<sup>2</sup>, alle 2 Wochen; und Paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup>, wöchentlich.

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				
Patientenpopulation a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie				
Docetaxel oder Irinotecan oder Paclitaxel oder Ramucirumab + Paclitaxel				
<i>Ramucirumab + Paclitaxel</i>				
Ramucirumab	Tag 1 und 15 pro 28-Tage-Zyklus	13,0	2	26,0
Paclitaxel	Tag 1, 8 und 15 pro 28-Tage-Zyklus	13,0	3	39,0
<i>Monotherapien vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i>				
Paclitaxel	1 x wöchentlich	52,1	1	52,1
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Irinotecan	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Patientenpopulation b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab				
Trifluridin/Tipiracil	20 x pro 28-Tage-Zyklus (zweimal täglich an Tag 1-5 und Tag 8-12)	13,0	10	130,0

#### 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.

Es wurden die in den empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>2</sup>.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die exakte Zieldosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Trastuzumab-Deruxtecan	6,4 mg/kg = 492,8 mg	492,8 mg	5 x 100 mg	17,4	87 x 100 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Patientenpopulation a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie					
Docetaxel oder Irinotecan oder Paclitaxel oder Ramucirumab + Paclitaxel					
<i>Ramucirumab + Paclitaxel</i>					
Ramucirumab	8 mg/kg = 616 mg	616 mg	1 x 500 mg	26,0	26 x 500 mg
			2 x 100 mg	26,0	52 x 100 mg
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg	39,0	39 x 100 mg
			2 x 30 mg	39,0	78 x 30 mg
<i>Monotherapien vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i>					
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
Irinotecan	150 mg/m <sup>2</sup> = 285 mg	285 mg	8 x 40 mg	26,1	208,8 x 40 mg
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg	52,1	52,1 x 100 mg
			2 x 30 mg	52,1	104,2 x 30 mg
Patientenpopulation b)					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab					
Trifluridin/ Tipiracil	65 mg	130 mg	6 x 15 mg	130,0	780 x 15 mg
			2 x 20 mg	130,0	260 x 20 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	1 PKI	2 405,72 €	2,00 €	229,89 €	2 173,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierter Erstlinientherapie					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Docetaxel oder Irinotecan oder Paclitaxel oder Ramucirumab + Paclitaxel					
<i>Ramucirumab + Paclitaxel</i>					
Ramucirumab 500 mg	1 IFK	2 141,31 €	2,00 €	204,00 €	1 935,31 €
Ramucirumab 100 mg	1 IFK	441,14 €	2,00 €	40,80 €	398,34 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,43 €	2,00 €	13,20 €	274,23 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,12 €	2,00 €	3,93 €	88,19 €
<i>Monotherapien vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i>					
Docetaxel 80 mg	1 IFK	415,86 €	2,00 €	19,20 €	394,66 €
Irinotecan 40 mg	1 IFK	85,56 €	2,00 €	9,41 €	74,15 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,43 €	2,00 €	13,20 €	274,23 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,12 €	2,00 €	3,93 €	88,19 €
Patientenpopulation b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab					
Trifluridin/ Tipiracil 15 mg	60 FTA	2 348,73 €	2,00 €	93,46 €	2 253,27 €
Trifluridin/ Tipiracil 60 mg	60 FTA	3 112,42 €	2,00 €	124,62 €	2 985,80 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Steuer: 1. Juli 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. regelmäßige 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
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>							
<b>Paclitaxel</b>							
Dexamethason <sup>3</sup> 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 = 7,7 mg	5 ILO x 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,53 €	16,14 €	17,4	112,33 €
Cimetidin i.v. 300 mg	10 AMP x 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 „Hilfssteuer“, 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 Hilfssteuer 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 Hilfssteuer. 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 Hilfssteuer.

### **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 11. Mai 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 31. Januar 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 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.

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**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2023	Neubestimmung 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
AG § 35a	13. 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