

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tucatinib (TUKYSA®)

Seagen Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-13: Empfohlene Dosierung	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CTCAE	Common Terminology Criteria for Reporting of Adverse Events
CYP2C8	Cytochrom P450, Familie 2, Subfamilie C, Mitglied 8
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A
EQ5D-VAS	Visueller Analogskalenwert des <i>European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR	Hazard Ratio
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10</i>
ITT	<i>Intent-to-treat</i>
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
mg	Milligramm
N.A.	Nicht berechenbar bzw. nicht erreicht
P gp	P-Glykoprotein
PPE	Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom
PT	Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)
RECIST1.1	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1</i>
RR	Relatives Risiko
SOC	System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>)
SUE	Schwerwiegendes UE

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von spezifischem Interesse
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Seagen Germany GmbH
Anschrift:	Maximilianstr. 13 80539 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Seagen B.V.
Anschrift:	Evert van de Beekstraat 1–140 1118CL Schiphol Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tucatinib
Handelsname:	TUKYSA®
ATC-Code:	L01EH03
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42606
Pharmazentralnummer (PZN)	TUKYSA 50 mg Filmtabletten: 16945151 TUKYSA 150 mg Filmtabletten: 16945168
ICD-10-GM-Code	C50.0, C50.1, C50.2, C50.3, C50.4, C50.5, C50.6, C50.8, C50.9
Alpha-ID	I30190, I30195, I30198, I30200, I30202, I30204, I30206, I202868, I18053

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
TUKYSA wird angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.	11.02.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben	<u>zVT aus Sicht der Seagen Germany GmbH</u> Eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Auswahl der spezifischen Therapie sollte sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richten. <u>zVT aus Sicht des G-BA</u> <ul style="list-style-type: none"> • Lapatinib in Kombination mit Capecitabin <i>oder</i> • Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; zVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 07.05.2020 fand auf Antrag der Seagen International GmbH ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter der Vorgangsnummer 2020-B-053 statt. Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde im Rahmen der Beratung vom G-BA bestimmt:

„Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenen inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben¹“

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin:

- *Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder*
- *Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab“*

Mit Schreiben vom 13.10.2020 informierte der G-BA über folgende Änderung der zVT:

„Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenen inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben¹“

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin:

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

Hinsichtlich der Kriterien 1 bis 3 ist die im Beratungsgespräch erläuterte zVT-Herleitung des G-BA aus Sicht der Seagen Germany GmbH grundsätzlich nachvollziehbar. Eine abweichende Auffassung besteht jedoch hinsichtlich Kriterium 4, d.h. dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.

Die Auffassung der Seagen Germany GmbH hinsichtlich der zVT begründet sich im Wesentlichen darauf, dass:

- im Anwendungsgebiet von Tucatinib eine allgemeine Standardtherapie fehlt
- gemäß einer aktuellen Auswertung des deutschen PRAEGNANT-Registers (N = 85) im Versorgungsalltag in Deutschland eine Vielzahl an Therapien eingesetzt wird, wobei Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie mit einer ähnlichen Häufigkeit zum Einsatz kommt wie Lapatinib in Kombination mit einer Chemotherapie

¹ Im Vergleich zum Wortlaut des geplanten Anwendungsgebiets zum Zeitpunkt der Beratung, wurden bei der Zulassung von Tucatinib minimale und lediglich klarstellende Änderungen vorgenommen: Das zugelassene Anwendungsgebiet lautet: „TUKYSA wird angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben“.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- in der RCT der Phase-2 CEREBEL (N = 540) bezogen auf die Gesamtpopulation mit Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin im Vergleich zu Lapatinib in Kombination mit Capecitabin ein numerischer Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens beobachtet wurde.

Unter diesen im Folgenden Abschnitt näher erläuterten Gesichtspunkten, ist aus Sicht der Seagen Germany GmbH die vom G-BA bestimmte zVT zu erweitern auf:

- Eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Auswahl der spezifischen Therapie sollte sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richten.

Im vorliegenden Anwendungsbiet von Tucatinib existiert keine allgemeine Standardtherapie. Darauf weist das Komitee für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) in seiner positiven Bewertung von Tucatinib explizit hin.

Zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium wird in den relevanten Leitlinien grundsätzlich eine gegen HER2 gerichtete Therapie empfohlen. Zu Beginn der Therapie des metastasierten HER2-positiven Brustkrebs wird regelmäßig zunächst Trastuzumab in Kombination mit Pertuzumab und einem Taxan, gefolgt von Trastuzumab Emtansin empfohlen. Insbesondere für Patienten, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, liegen dagegen bislang keine RCT-Daten vor, aus denen sich eine allgemeine Empfehlung ableiten ließe.

Die nach mindestens 2 gegen HER2 gerichteten Behandlungsschemata in den Leitlinien empfohlenen Therapieregime umfassen in Abhängigkeit der Vortherapie, insbesondere Trastuzumab oder Lapatinib in Kombination mit einer Chemotherapie, Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib, Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab oder Trastuzumab Emtansin.

Da aus der vorhandenen klinischen Evidenz keine allgemeine Standardtherapie ableitbar ist, die regelmäßig gegenüber anderen zu präferieren wäre, werden die verschiedenen Regime in allen Leitlinien gleichermaßen und unabhängig vom Zulassungsstatus empfohlen. Daraus wird deutlich, dass eine Diskrepanz zwischen zugelassenen und in der klinischen Praxis angewendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln besteht.

Das am 06.08.2020 durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bestätigte Arzneimittel-Härtefallprogramm für Tucatinib unterstreicht das Fehlen adäquater, zugelassener Therapieoptionen. So gehört gemäß § 21 Abs 2 Nr. 6 AMG i.V.m. Artikel 83 (2) der Verordnung (EG) 726/2004 zu den Voraussetzungen für ein Arzneimittel-Härtefallprogramm, dass die betroffenen Patienten mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können.

Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin ist eine relevante und gegenüber der vom G-BA vorgeschlagenen zVT gleichwertige Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. In

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der randomisierten kontrollierten Studie CEREBEL, die für den im vorliegenden Dossier dargestellten indirekten Vergleich herangezogen wird, zeigt sich eine gleichwertige Wirksamkeit von Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und der vom G-BA vorgeschlagenen zVT. Ein numerisch verbessertes Gesamtüberleben weist sogar auf einen Vorteil der Behandlung mit Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin hin.

Eine aktuelle Auswertung des prospektiven, in Deutschland ansässigen Registers PRAEGNANT gibt Aufschluss über die Versorgungssituation von Patienten mit HER2-positivem metastasierten Brustkrebs nach Trastuzumab Emtansin. Die Ergebnisse bestätigen zum einen eine breite Variabilität der eingesetzten Behandlungsschemata im Versorgungsalltag in Deutschland. Des Weiteren waren die beiden am häufigsten als Folgetherapie nach Trastuzumab Emtansin eingesetzten, gegen HER2 gerichteten Behandlungsschemata Lapatinib in Kombination mit einer Chemotherapie (bei etwa 25 % der Patienten) sowie mit ähnlicher Häufigkeit Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie (bei etwa 20 % der Patienten).

Fazit zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

In Abwesenheit einer allgemeinen Standardtherapie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet von Tucatinib aus Sicht der Seagen Germany GmbH eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Auswahl der spezifischen Therapie sollte sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richten. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin stellt eine adäquate Umsetzung dieser zVT dar.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der medizinische Nutzen von Tucatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ist mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission bereits belegt.

Zur Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Tucatinib wurde die doppelblinde, randomisierte kontrollierte, multizentrische Studie HER2CLIMB identifiziert. In HER2CLIMB (N = 612) wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin bei Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs gegenüber Trastuzumab in Kombination Capecitabin untersucht. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab Emtansin erhalten haben,

Aufgrund der abweichenden Auffassung des G-BA hinsichtlich der zVT für Tucatinib, wurde im vorliegenden Dossier ergänzend zu der direkt vergleichenden Evidenz (HER2CLIMB) ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin basierend auf den Studien HER2CLIMB und CEREBEL durchgeführt und dargestellt.

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Tucatinib sind in Tabelle 1-7 zusammengefasst. Alle hier dargestellten Ergebnisse der Studie HER2CLIMB beziehen sich auf den Zeitpunkt des primären Datenschnitts vom 04.09.2019. In Modul 4 des vorliegenden Dossiers werden ergänzend Auswertungen zu Nebenwirkungen aus dem 3. Datenschnitt (29.05.2020) dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin

Studie	HER2CLIMB Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape Effektschätzer [95 %-KI]	HER2CLIMB vs. CEREBEL ⁽¹⁾ Tuca+Tras+Cape vs. Lapa+Cape Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Endpunktkategorie Endpunkt			
Mortalität			
Gesamtüberleben	HR = 0,662 [0,501; 0,875]	HR = 0,49 [0,32; 0,77]	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)⁽²⁾</i>	<i>Bewertung unabhängiger Review: HR = 0,535 [0,420; 0,682]</i>	<i>Bewertung Prüfarzt: HR = 0,43 [0,31; 0,58]</i>	
<i>Objektive Ansprechrates (ORR)⁽²⁾</i>	<i>Bewertung unabhängiger Review: RR = 1,78 [1,24; 2,32];</i>	-	
<i>OS für Pat. mit Hirn- metastasen zu Baseline</i>	<i>HR = 0,583 [0,398; 0,853]</i>	-	
<i>PFS für Pat. mit Hirn- metastasen zu Baseline⁽²⁾</i>	<i>Bewertung unabhängiger Review: HR = 0,483 [0,339; 0,689]</i>	-	
<i>Intrakranielles PFS für Pat. mit Hirnmetas- tasen zu Baseline⁽²⁾</i>	<i>Bewertung Prüfarzt: HR = 0,322 [0,216; 0,479]</i>	-	
Morbidität			
Gesundheitszustand gemäß EQ5D-VAS			
MID 7	HR = 0,807 [0,552; 1,181]	-	Zusatznutzen: Nicht belegt
MID 10	HR = 0,822 [0,558; 1,212]	-	
Nebenwirkungen⁽³⁾			
<i>Jegliche UE</i>	<i>HR = 1,548 [1,290; 1,858]</i>	-	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	HR = 1,906 [1,567; 2,305]	-	Geringerer Nutzen: Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT: Diarrhoe	HR = 2,394 [1,916; 2,992]	<i>RR = 1,33 [1,04; 1,69]</i>	
PT: Übelkeit	HR = 1,502 [1,172; 1,925]	<i>RR = 0,81 [0,56; 1,17]</i>	
PT: Stomatitis	HR = 1,867 [1,226; 2,841]	-	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	HER2CLIMB Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape Effektschätzer [95 %-KI]	HER2CLIMB vs. CEREBEL ⁽¹⁾ Tuca+Tras+Cape vs. Lapa+Cape Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Endpunktkategorie Endpunkt			
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	HR = 1,516 [1,156; 1,989]	-	Geringerer Nutzen: Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT: Arthralgie	HR = 2,865 [1,414; 5,804]	-	
PT: Muskelspasmen	HR = 3,309 [1,293; 8,468]	-	
PT: Epistaxis	HR = 2,262 [1,140; 4,488]	-	
PT: Pleuraerguss	HR = 0,349 [0,144; 0,844]	-	Zusatznutzen: Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT: Ausschlag	HR = 0,711 [0,275; 1,837]	RR = 0,25 [0,09; 0,71]	Zusatznutzen: Nicht belegt
PT: PPE	HR = 1,282 [1,019; 1,614]	RR = 1,42 [1,14; 1,77]	
Schwerwiegende UE	HR = 0,813 [0,581; 1,138]	RR = 1,20 [0,75; 1,93]	Zusatznutzen: Nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	HR = 1,101 [0,865; 1,403]	-	Zusatznutzen: Nicht belegt
SOC: Untersuchungen PT: Alanin-Amino- transferase erhöht PT: Aspartat- Aminotransferase erhöht	HR = 2,643 [1,244; 5,618] HR = 10,615 [1,430; 78,789] HR = 8,806 [1,176; 65,943]	- - -	Geringerer Nutzen: Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
SOC: Skelett- muskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen	HR = 0,414 [0,194; 0,880]	-	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT: Dyspnoe	HR = 0,314 [0,120; 0,827]	-	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Therapieabbrüche wegen UE	HR = 0,947 [0,549; 1,636]	-	Zusatznutzen: Nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	HER2CLIMB	HER2CLIMB vs. CEREBEL ⁽¹⁾	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Endpunktkategorie	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Lapa+Cape	
Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]	
UESI			Zusatznutzen: Nicht belegt
Potenzielle arzneimittelbedingte Leberschäden	HR = 2,098 [0,453; 9,723]	-	
Systolische Funktionsstörung des linken Ventrikels, die zu einer Veränderung oder dem Abbruch der Studienmedikation führte	HR = 0,538 [0,149; 1,947]	-	
Hirnödem das nicht eindeutig einem Progress der Primärerkrankung zuzuordnen ist	HR = 0,000 [0,000; N.A.]	-	
<p>HER2CLIMB: Datenschnitt: 04.09.2019; Population: ITT-OS Population für Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität; Safety-Population für Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen</p> <p><i>Kursiv dargestellt:</i> Ergänzende, nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogene Ergebnisse</p> <p>(1) Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher (1997)</p> <p>(2) Bewertet gemäß RECIST1.1</p> <p>(3) Für UE, SUE und schweren UE (CTCAE \geq 3) nach SOC und PT werden solche Ereignisse gelistet, für die bezogen auf das HR einschließlich 95 %-KI, ein statistisch signifikanter und vom Ausmaß mehr als geringfügiger Behandlungsunterschied in mindestens einem Vergleich vorliegt.</p> <p>Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; Lapa = Lapatinib; CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; EQ5D = <i>European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions</i>; VAS = Visuelle Analogskala; UE = Unerwünschtes Ereignis; MID = <i>Minimal Important Difference</i>; SOC = System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>); PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); HR = Hazard Ratio; RR = Relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; RECIST1.1 = <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1</i>; PPE = Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom; N.A. = Nicht berechenbar bzw. nicht erreicht; ITT = <i>Intent-to-treat</i></p>			

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie HER2CLIMB ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin. Das Sterberisiko wird durch die Tucatinib-Kombination um etwa 34 % gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin gesenkt (HR = 0,662; 95 % KI: [0,501; 0,875]).

Das mediane Überleben ist unter Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin um **4,5 Monate** gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin verlängert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Signifikante Vorteile gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin im PFS (HR = 0,535; 95 % KI: [0,420; 0,682]) sowie ein signifikant verbessertes Therapieansprechen unterstreichen die positiven Effekte von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin in der Endpunktkategorie Mortalität.

Der Vorteil von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin bestätigt sich im indirekten Vergleich gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin sowohl für das OS (HR = 0,49; 95 %-KI: [0,32; 0,77]) als auch das PFS (HR = 0,43; 95 %-KI: [0,31; 0,58]).

Bei 291/612 (47,5 %) der Patienten in der Studie HER2CLIMB lagen zu Baseline oder in der Vorgeschichte Hirnmetastasen vor. Bei 174/291 Patienten und damit etwa 59,8 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Hirnmetastasen, waren die Hirnmetastasen aktiv, d.h. zuvor unbehandelt oder nach vorheriger Therapie progredient.

Mit einer Reduktion des Sterberisikos um 42 % (HR = 0,583; 95 %-KI: [0,398; 0,853]) sowie einer Reduktion des Risikos für Progress oder Tod jeglicher Ursache um etwa 52 % (HR = 0,483; 95 % KI: [0,339; 0,689]) sind die Ergebnisse der Studie HER2CLIMB für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline konsistent zu den positiven Effekten in der Gesamtpopulation. Ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich des post-hoc ausgewerteten Endpunkts „intrakranielles PFS“, der speziell die Zeit bis zum Progress im Gehirn oder dem Tod jeglicher Ursache abbildet, liefert zudem wichtige Hinweise auf die anti-tumorale Wirkung von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin im Gehirn (HR = 0,322; 95 % KI: [0,216; 0,479]).

In Abwesenheit einer Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Baseline in der Studie HER2CLIMB kann festgestellt werden, dass Patienten in der gesamten Zielpopulation, einschließlich der Patienten mit Hirnmetastasen von einem signifikant verlängerten OS und PFS unter Tucatinib profitieren.

Die deutlichen Vorteile von Tucatinib entsprechen einer bisher nicht erreichten, deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer signifikanten, klinisch relevanten und in ihrem Ausmaß mindestens moderaten Verlängerung der Lebensdauer.

Daraus lässt sich in der Nutzendimension Mortalität ein **Hinweis** auf einen **Zusatznutzen** ableiten, dessen **Ausmaß** gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** zu quantifizieren ist.

Morbidität

Für den Gesundheitszustand gemessen als Zeit bis zur Verschlechterung der EQ5D-VAS um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte wurde trotz der Hinzunahme von Tucatinib zu Trastuzumab und Capecitabin im Interventionsarm kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in HER2CLIMB beobachtet. In der Kategorie Morbidität ist der Zusatznutzen von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin damit **nicht belegt**.

Nebenwirkungen

In der Studie HER2CLIMB ergeben sich für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten der SUE, schweren UE und Therapieabbrüchen wegen UE.

Auf Ebene der SOC und PT zeigten sich vereinzelt signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin. Signifikante Unterschiede auf Ebene der SOC und PT in der Kategorie SUE lagen nicht vor. Ebenso zeigten sich in der Analyse der UE von spezifischem Interesse in HER2CLIMB keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zeigten sich in der Kategorie jegliche UE vor allem hinsichtlich gastrointestinaler UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (HR = 1,906; 95 % KI: 1,567; 2,305]) sowie den zugeordneten PT „Diarrhoe“ (HR = 2,394; 95 %-KI: [1,916; 2,992]); „Übelkeit“ (HR = 1,502; 95 %-KI: [1,172; 1,925]); „Stomatitis“ (HR = 1,867; 95 %-KI: [1,226; 2,841]).

Der Großteil der gastrointestinalen UE war nicht schwer und nicht schwerwiegend. Ereignisse des in beiden Studienarmen am häufigsten berichteten gastrointestinalen UE „Diarrhoe“ (PT), unabhängig vom Schweregrad, klangen bei Patienten im Tucatinib-Arm nach im Median 8 Tagen und bei Patienten im Kontrollarm nach 6 Tagen ab. Die im Tucatinib-Arm vermehrt auftretenden gastrointestinalen UE führten lediglich zu einem geringfügigen Unterschied in der Abbruchrate. So brachen insgesamt 13/404 (3,2 %) der Patienten im Tucatinib-Arm bzw. 2/198 (1,0 %) der Patienten im Kontrollarm die Therapie mit jeglicher Studienmedikation aufgrund von UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ab. Zudem spiegeln sich die Ergebnisse zu gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht einer Verschlechterung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität gemäß EQ5D-VAS wider und führten auch nicht zu einer erhöhten Inzidenz der Hospitalisierungen aufgrund von UE.

Damit geben die Ergebnisse der Kategorie „Nebenwirkungen“ insgesamt keinen Anlass zur Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bei der Studie HER2CLIMB handelt es sich um eine RCT, die gemäß § 5 Abs. 6 der AM-NutzenV Evidenz der Stufe 1b liefert. Darüber hinaus weist die Studie endpunktübergreifend ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagesicherheit auf. Auch für die Ergebnisse des indirekten Vergleichs wird aufgrund des hohen Evidenzgrads der zugrundeliegenden Studien HER2CLIMB und CEREBEL (RCT, Evidenzgrad 1b) sowie der ausreichenden Ähnlichkeit der beiden Studien von einer guten Aussagesicherheit ausgegangen.

Die für die Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin herangezogene Studie HER2CLIMB weist endpunktübergreifend ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagesicherheit auf. Die Ergebnisse sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und der in der Studie HER2CLIMB beobachtete Therapieeffekt ist über alle untersuchten Subgruppen hinweg konsistent. Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen der Studie HER2CLIMB somit ein **Hinweis** für einen Zusatznutzen ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Ergebnisse des indirekten Vergleichs wird aufgrund des hohen Evidenzgrads der zugrundeliegenden Studien (RCT, Evidenzgrad 1b), der ausreichenden methodischen Ähnlichkeit von HER2CLIMB und CEREBEL sowie der Verfügbarkeit von nutzenbewertungsrelevanten Ergebnissen der Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen insgesamt von einer guten Aussagesicherheit ausgegangen. Einschränkungen der Aussagesicherheit ergeben sich durch die limitierte Vergleichbarkeit der beiden Studien hinsichtlich der Vorbehandlung der Patienten mit HER2-gerichteten Therapieregimen. Bei den Ergebnissen des indirekten Vergleichs ist daher maximal von einem **Anhaltspunkt** für einen Zusatznutzen auszugehen.

Aufgrund der höheren Ergebnissicherheit und da bezogen auf die statistisch signifikanten Effekte ausschließlich gleichgerichtete Effekte beobachtet wurden, erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit auf Basis der Ergebnisse des direkten Vergleichs in der Studie HER2CLIMB. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs werden ergänzend betrachtet.

Die Ergebnisse der Studie HER2CLIMB zeigen eine deutliche, klinisch relevante und statistisch signifikante bisher nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben. Bei diesen schwer erkrankten, Patienten, die in ihrer Therapie soweit fortgeschritten sind, dass keine allgemeine Standardtherapie mehr existiert, führt die Hinzunahme von Tucatinib zu Trastuzumab und Capecitabin zu einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit um **4,5 Monate** und einer Reduktion des Sterberisikos um 34 %.

Die Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen bestätigen ein akzeptables Sicherheitsprofil von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin und geben insgesamt keinen Anlass zur Herabstufung des Zusatznutzens.

Mit einem deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin bezogen auf das Gesamtüberleben sowie weitgehend konsistenten Ergebnissen in der Kategorie Nebenwirkungen unterstützen die Ergebnisse des indirekten Vergleichs die in der Studie HER2CLIMB beobachteten Therapieeffekte.

Zusammenfassend ergibt sich damit für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

HER2-positiver Brustkrebs, der bei etwa 15 % aller Patienten mit invasivem Brustkrebs vorliegt, zeichnet sich durch prognostisch ungünstige Eigenschaften aus, die sich insbesondere in einem aggressiven Tumorwachstum und einem hohen Risiko für Progress und Metastasierung zeigen. Das relative 5-Jahres-Überleben von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im metastasierten Stadium liegt bei etwa 15 bis 26 %.

Im Vergleich zu HER2-negativen Subtypen geht HER2-positiver Brustkrebs mit einem höheren Risiko für eine Metastasierung des Tumors ins Gehirn einher, als HER2-negative Subtypen. Treten im Verlauf der Erkrankung Hirnmetastasen auf, verschlechtert sich die Prognose der betroffenen Patienten aufgrund des Fehlens wirksamer systemischer Therapieoptionen weiter. Zerebrale Symptome belasten die betroffenen Patienten immens und wirken sich negativ auf die Lebensqualität aus.

Im hier relevanten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, verläuft HER2-positiver Brustkrebs trotz der verfügbaren zielgerichteten Therapien bei nahezu allen Patienten progredient und letztlich tödlich. Kurative Therapieoptionen stehen den betroffenen Patienten nicht mehr zur Verfügung. Ziel der Therapie ist es, das Gesamtüberleben zu verlängern und dabei ein akzeptables Nebenwirkungsprofil sicherzustellen.

Die Zielpopulation ergibt sich aus der Fachinformation von Tucatinib (TUKYSA®) gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet: TUKYSA wird angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Zielpopulation von Tucatinib, d. h. schwer erkrankte Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die in ihrer Therapie soweit fortgeschritten sind, dass mindestens 2 gegen den HER2-Rezeptor gerichtete Behandlungsschemata bereits ausgeschöpft sind, lässt sich über alle bisher verfügbaren Therapieregime hinweg aus der vorhandenen Evidenz keine allgemeine Standardtherapie ableiten. Dies gilt auch für Patienten, bei denen der Tumor bereits in das Gehirn metastasiert ist. Insbesondere Patienten mit aktiven, d. h. unbehandelten oder nach vorheriger Behandlung progredienten Hirnmetastasen wurden in der Vergangenheit häufig von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen, weshalb verlässliche Daten für diese Patientenpopulation nahezu gänzlich fehlen.

Für die Patienten im Anwendungsgebiet von Tucatinib, einschließlich Patienten mit Hirnmetastasen, besteht demnach ein ganz erheblicher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf für eine neue, hochwirksame und sichere HER2-gerichtete Therapie, die das Gesamtüberleben nachweislich verlängert und dabei ein akzeptables Nebenwirkungsprofil aufweist.

Mit Zulassung von Tucatinib in der EU am 11.02.2021 steht für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, bei denen die Erkrankung nach mindestens 2 vorherigen Therapien progredient verläuft und die daher ein weiteres Therapieregime benötigen, erstmals eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, für die ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im Gesamtüberleben erzielt wurde. Dabei zeichnet sich Tucatinib durch ein akzeptables Nebenwirkungsprofil aus.

In der in Modul 4 des vorliegenden Dossiers umfassend beschriebenen und dargestellten pivotalen Studie HER2CLIMB mit Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin lagen bei 291/612 (47,5 %) der Patienten zu Baseline Hirnmetastasen vor, bei 174/291 (59,8 %) dieser Patienten aktive Hirnmetastasen. Die Daten der Studie HER2CLIMB zeigen, dass Patienten in der Gesamtpopulation, einschließlich Patienten mit Hirnmetastasen durch die Hinzunahme von Tucatinib zu Trastuzumab und Capecitabin von einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben profitieren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben	1.350–1.635 ⁽¹⁾
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
(1) Die Angabe bezieht sich auf Patienten in der Zielpopulation mit metastasiertem Brustkrebs. Die Anzahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs wird als gering, jedoch anhand der verfügbaren Daten nicht quantifizierbar eingeschätzt.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben	Erwachsene mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben	beträchtlich	1.350–1.635 ⁽¹⁾
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>(2) Die Angabe bezieht sich auf Patienten in der Zielpopulation mit metastasiertem Brustkrebs. Die Anzahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs wird als gering, jedoch anhand der verfügbaren Daten nicht quantifizierbar eingeschätzt.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fort-geschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 170.336,71 € <u>Folgejahre:</u> 169.594,64 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Tucatinib in Kombination mit	Lapatinib + Capecitabin	Erwachsene mit HER2-positivem,	43.013,38 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben	Lapatinib + Trastuzumab i.v.	lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 75.675,65 € <u>Folgejahre:</u> 74.933,58 €
		Trastuzumab i.v. + Capecitabin		<u>1. Behandlungsjahr:</u> 38.843,72 € <u>Folgejahre:</u> 38.101,65 €
		Pertuzumab + Trastuzumab i.v.		<u>1. Behandlungsjahr:</u> 85.050,41 € - 91.424,35 € <u>Folgejahre:</u> 81.686,36 € - 88.060,30 €
		Trastuzumab Emtansin		81.694,18 €
		Trastuzumab i.v. + Gemcitabin		<u>1. Behandlungsjahr:</u> 52.898,03 € <u>Folgejahre:</u> 52.155,96 €
		Lapatinib + Gemcitabin		49.810,77 €
		Lapatinib + Vinorelbin		47.359,71 €
		Lapatinib + Eribulin		74.379,42 €
		Abemaciclib + Trastuzumab i.v. + Fulvestrant		<u>1. Behandlungsjahr:</u> 75.461,52 € <u>Folgejahre:</u> 73.516,68 €
		Trastuzumab i.v. + Docetaxel		<u>1. Behandlungsjahr:</u> 67.911,92 € <u>Folgejahre:</u> 67.169,85 €
		Trastuzumab i.v. + Paclitaxel		<u>1. Behandlungsjahr:</u> 60.258,37 € <u>Folgejahre:</u> 59.516,30 €
				<u>1. Behandlungsjahr:</u> 66.116,69 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Everolimus + Vinorelbin + Trastuzumab i.v.		<u>Folgejahre:</u> <u>65.374,62 €</u>
Spanne über alle zweckmäßigen Vergleichstherapien (1. Behandlungsjahr)				38.843,72 € - 91.424,35 €
Spanne über alle zweckmäßigen Vergleichstherapien (Folgejahre)				38.101,65 € - 88.060,30 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; i.v. = intravenös				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit TUKYSA sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Anwendung von Medikamenten gegen Krebs erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Tucatinib (zwei 150-mg-Tabletten), die kontinuierlich zweimal täglich in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin wie in der Tabelle 1-13 beschriebenen Dosierung eingenommen werden. Weitere Informationen sind in den Fachinformationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel Trastuzumab und Capecitabin zu finden. Die Bestandteile der Behandlung können in beliebiger Reihenfolge verabreicht werden.

Tabelle 1-13: Empfohlene Dosierung

Behandlung	Dosis	Behandlungstage	Zeitpunkt relativ zur Nahrungsaufnahme
Tucatinib	300 mg oral zweimal täglich	Kontinuierlich	Unabhängig von den Mahlzeiten
Capecitabin	1000 mg/m ² oral zweimal täglich	Tag 1 bis 14 alle 21 Tage	Innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit
Trastuzumab			
Intravenöse Gabe			
Initialdosis	8 mg/kg intravenös	Tag 1	Nicht zutreffend
Nachfolgende Dosen	6 mg/kg intravenös	Alle 21 Tage	
ODER			
Subkutane Gabe	600 mg subkutan	Alle 21 Tage	

Die Behandlung mit TUKYSA sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht vertretbaren Nebenwirkung fortgesetzt werden.

Ausgelassene Dosen

Falls eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient die nächste Dosis zur regulär geplanten Zeit einnehmen.

Dosisanpassung

Die empfohlenen Anpassungen der Tucatinib-Dosis für Patienten mit Nebenwirkungen sind der der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation für Tucatinib zu entnehmen. Bezüglich Dosisanpassungen bei Toxizitäten, die mutmaßlich durch das gleichzeitig verabreichte Trastuzumab und Capecitabin hervorgerufen wurden, sind die Fachinformationen dieser Arzneimittel zu konsultieren.

Für Patienten mit schwerer Funktionsstörung der Leber (Child-Pugh C) wird eine reduzierte Anfangsdosis von 200 mg (zweimal täglich oral) empfohlen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation (Liste der sonstigen Bestandteile) genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

ALT, AST und Bilirubin erhöht

Während der Behandlung mit Tucatinib wurde über erhöhte ALT-, AST- und Bilirubinwerte berichtet. ALT, AST und Bilirubin sollten alle drei Wochen oder bei klinischer Indikation überwacht werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Tucatinib unterbrochen werden, anschließend sollte die Dosis verringert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

Kreatinin ohne beeinträchtigte Nierenfunktion erhöht

Aufgrund der Hemmung des renalen tubulären Transports von Kreatinin kam es zu einem Anstieg des Serumkreatinins (durchschnittlicher Anstieg: 30 %) ohne Beeinflussung der glomerulären Funktion. Nicht auf Kreatinin beruhende alternative Marker wie BUN, Cystatin C oder die berechnete GFR können zur Ermittlung einer möglicherweise beeinträchtigten Nierenfunktion herangezogen werden.

Diarrhoe

Während der Behandlung mit Tucatinib wurde über Diarrhoe, auch über schwere Fälle mit Dehydratation, Hypotonie, akuter Nierenschädigung und Tod berichtet. Sofern klinisch angezeigt, sollten bei Diarrhoe Antidiarrhoika angewendet werden. Bei einer Diarrhoe mit Schweregrad ≥ 3 sollte die Behandlung mit Tucatinib unterbrochen werden; anschließend sollte die Dosis verringert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Je nach klinischer Indikation sollten diagnostische Tests durchgeführt werden, um bei Diarrhoe mit Schweregrad 3 oder 4 bzw. bei einer Diarrhoe beliebigen Schweregrads mit erschwerenden Begleitumständen (Dehydratation, Fieber, Neutropenie) infektiöse Ursachen auszuschließen.

Embryo-fetale Toxizität

Ausgehend von den Ergebnissen tierexperimenteller Studien und seinem Wirkmechanismus kann Tucatinib bei Anwendung an Schwangeren schädliche Wirkungen auf den Fötus haben. Schwangere sollten über das mögliche Risiko für das ungeborene Kind unterrichtet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Frauen im gebärfähigen Alter sowie Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während und bis zu mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Substraten, P gp-Substraten, CYP3A- /CYP2C8-Induktoren und CYP2C8-Inhibitoren

Informationen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A-Substraten, P gp-Substraten, CYP3A- /CYP2C8-Induktoren und CYP2C8 Inhibitoren sind der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation für Tucatinib (TUKYSA®) zu entnehmen.

Natrium- und Kaliumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 55,3 mg Natrium pro 300-mg-Dosis. Dieses Arzneimittel enthält 60,6 mg Kalium pro 300-mg-Dosis. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder solchen, die eine kontrollierte Kalium-Diät (Diät mit niedrigem Kaliumgehalt) einhalten müssen.

Weitere ausführliche Informationen sind Modul3 Abschnitt3.4 sowie der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation für Tucatinib (TUKYSA®) zu entnehmen.