

NUB Antrag 2021 / 2022

Tucatinib

Haben Sie externe Hilfestellungen zum Ausfüllen der Formblätter in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?

Dieser Antrag wurde durch die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. vorformuliert.

1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode

Tucatinib

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Tukysa®

1.3 Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?

nein

1.4 Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2021 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHentG an das InEK übermittelt?

Ja/nein

1.5 Beschreibung der neuen Methode

Wirkmechanismus:

Tucatinib ist ein neuartiger, oral verfügbarer Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) mit hoher Selektivität für HER2. In HER2-positiven Tumorzellen kommt es durch Überexpression des HER2-Proteins zu einer übermäßigen Aktivierung der nachgeschalteten intrazellulären Signalkaskaden, was zu gesteigerter Zellproliferation und Metastasierung führt. Tucatinib hemmt die Phosphorylierung von HER2 und damit die HER2-vermittelte Signaltransduktion. In Folge werden Tumorwachstum und Metastasierung inhibiert.

In zellulären Assays ist Tucatinib 1000-fach selektiver für HER2 als für den strukturell ähnlichen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR), wodurch sich Tucatinib von bisher verfügbaren HER2-gerichteten TKIs unterscheidet [1]. In vivo inhibiert Tucatinib das Wachstum HER2-positiver Tumore, wobei die Kombination aus Tucatinib und dem monoklonalen anti-HER2-Antikörper Trastuzumab eine höhere anti-tumorale Aktivität zeigt, als die jeweiligen Einzelsubstanzen.

Evidenzlage:

In einer randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden Studie HER2CLIMB (ONT-380-206) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Tucatinib im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin, bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die in der Vergangenheit bereits die HER2-gerichteten Wirkstoffe Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab Emtansin erhalten hatten. Rund die Hälfte der eingeschlossenen Patienten wies zu Studienbeginn Hirnmetastasen auf. Die mediane Beobachtungszeit betrug 14 Monat.

Im Tucatinib-Arm wurde eine statistisch signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um 34 % gegenüber dem Kontrollarm erreicht (Hazard Ratio [HR] [95 % Konfidenzintervall]: 0,66 [0,50; 0,88]; p = 0,005, bezogen auf die Gesamtpopulation [N = 612]). Das mediane Überleben betrug 21,9 Monate (95 % KI: 18,3; 31,0) im Tucatinib-Arm und 17,4 Monate im Kontrollarm (95 % KI: 13,6; 19,9), was einer Verlängerung um 4,5 Monate zugunsten der Tucatinib-Kombination entspricht.

Das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod war im Tucatinib-Arm statistisch signifikant um 46 % geringer als im Kontrollarm (HR [95 % KI]: 0,54; [0,42; 0,71]; p < 0,001), was sich in einer Verlängerung des progressionsfreien

NUB Antrag 2021 / 2022

Tucatinib

Überlebens (PFS) von 2,2 Monaten unter der Tucatinib-Kombinationstherapie widerspiegelt (7,8 Monate im Tucatinib-Arm vs. 5,6 Monate im Kontrollarm, bezogen auf die primäre Analysepopulation [N = 480]).

Auch in der Teilpopulation der Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline zeigte sich sowohl für OS (HR [95 % KI]: 0,58 [0,40; 0,85]) als auch für PFS (HR [95 % KI]: 0,48 [0,34; 0,69]; $p < 0,001$) eine statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Tucatinib-Kombination [2].

Die unter der Tucatinib-Kombinationstherapie häufigsten unerwünschten Ereignisse, waren Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom, Übelkeit, Fatigue und Erbrechen. Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse betrug 5,7 % im Tucatinib-Arm und 3,0 % im Kontrollarm [2].

Zusammenfassend führte die Hinzunahme von Tucatinib zu Trastuzumab und Capecitabin in der Studie HER2CLIMB zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei mehrfach vorbehandelten Patienten mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, einschließlich Patienten mit Hirnmetastasen, bei gleichzeitig akzeptablem Sicherheitsprofil.

1. Kulukian A, Lee P, Taylor J, Rosler R, de Vries P, Watson D, et al. (2020): Preclinical Activity of HER2-Selective Tyrosine Kinase Inhibitor Tucatinib as a Single Agent or in Combination with Trastuzumab or Docetaxel in Solid Tumor Models. *Molecular Cancer Therapeutics*; 19(4):976.
2. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. (2020): Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*; 382(7):597

Dosis:

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg (zwei Filmtabletten à 150 mg) zweimal täglich. Tucatinib wird zusammen mit Capecitabin (1000 mg/m² Körperoberfläche zweimal täglich, Tag 1-14 alle 21 Tage) und Trastuzumab intravenös (6 mg/kg alle drei Wochen) oder Trastuzumab subkutan (600 mg alle drei Wochen) als freie Kombination verabreicht.

1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

[ankreuzen] Derzeit sind keine Prozedurencodes (OPS) verfügbar

1.7 Anmerkungen zu den Prozeduren

2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

Tucatinib 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.

2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Durch Tucatinib wird keine bestehende Methode abgelöst, sondern das therapeutische Spektrum um eine neue Option erweitert.

Für Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen inoperablem oder metastasiertem Stadium, die bereits zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben, gibt es bisher aufgrund limitierter Evidenz keine allgemeine Standardtherapie.

Zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs wird von deutschen, europäischen und nordamerikanischen Leitlinien grundsätzlich eine HER2-gerichtete Therapie empfohlen. Als Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung wird übereinstimmend eine duale HER2-Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan und als Zweitlinientherapie das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab Emtansin empfohlen. Für Patienten, bei denen während oder nach einer Therapie mit Trastuzumab Emtansin ein Progress

NUB-Musteranfrage Tucatinib

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 2 von 4

Version DGHO NUB Antrag 22-103 Tucatinib Stand 2021-09-13 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Tucatinib

eintritt, wird in den Leitlinien aufgrund limitierter Evidenz keine allgemeine Standardtherapie genannt. Stattdessen wird eine Reihe von Kombinationstherapien einschließlich eines HER2-gerichteten Wirkstoffs, z.B. die fortgesetzte bzw. erneute Gabe von Trastuzumab in Kombination mit verschiedenen zytotoxischen Chemotherapeutika oder Lapatinib, entweder in Kombination mit Trastuzumab oder verschiedenen zytotoxischen Chemotherapeutika empfohlen.

Zusammenfassend besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an neuen, zielgerichteten Wirkstoffen, die die Prognose von mehrfach vorbehandelten Patienten in diesem späten Stadium der HER2-positiven Brustkrebskrankung verbessern. Tucatinib adressiert diesen Bedarf, indem es in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben, einschließlich von Patienten mit Hirnmetastasen statistisch signifikant verbessert und dabei ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweist.

2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Es handelt sich bei Tucatinib um ein 2021 neu zugelassenes Medikament.

In den Informationen nach §6 Abs. 2 KHEntgG für 2021 hat Tucatinib den Status 2 (Position 172 der NUB-Liste) Die Einstufung in den Status 2 ist nicht nachvollziehbar und lag möglicherweise an der damals noch nicht vorhandenen Zulassung oder Markteinführung des Medikaments.

Gegebenenfalls hat die orale Verabreichungsform die Annahme entstehen lassen, dass dieses Medikament in der stationären Versorgung nicht häufig Anwendung findet. Da es sich jedoch um eine notwendige Erhaltungs- bzw. Dauertherapie handelt, muss sie bei jedweder stationären Behandlung fortgeführt werden und geht mit einer erheblichen Kostenbelastung für das Krankenhaus einher. Eine Nichtvergütung könnte als Fehlanreiz zum Unterbrechen des Medikamentes führen.

2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Zur Veränderung der Verweildauer im Krankenhaus können derzeit aufgrund fehlender Erfahrungen keine Aussagen gemacht werden.

3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

2021

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

12.2.2021

3.3 Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?

[bitte ergänzen]

3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?

Tucatinib wird in ca.172 Kliniken in Deutschland eingesetzt (Schätzung aufgrund der NUB-Anfragen des Vorjahres).

3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2020 oder in 2021 mit dieser Methode behandelt?

In 2020

[bitte ergänzen]

In 2021

[bitte ergänzen]

NUB Antrag 2021 / 2022

Tucatinib

3.6 Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2022 mit dieser Methode zu behandeln?
--

[bitte ergänzen]

4.1 Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?
--

Sachkosten:

Die Dosierung von Tucatinib beträgt 600 mg pro Tag, entsprechend 4 Tabletten

Der Preis pro Packung beträgt 8021,98 € bei 84 Tabletten (laut Rote Liste inkl. MWSt, Preis Stand 10.09.2021)

Daraus ergeben sich Tagestherapiekosten von 382 € oder 2674 € bei einer fiktiven Verweildauer von 7 Tagen.

Personalkosten:

Für die Zubereitung: ca. 5 Minuten (MTD Apotheke)

Für die Applikation: ca. 5 Minuten (PD)

Da das Medikament eine orale Dauertherapie ist, geschieht es eher selten, dass ein Patient für diese orale Gabe stationär behandelt wird und somit in eine organspezifische DRG gruppiert wird. Es kommt sehr viel häufiger vor, dass der Patient wegen einer anderen Erkrankung aufgenommen wird und dieses Medikament als seine Dauermedikation weiter erhält. Die Kosten für dieses Medikament können daher in vielen DRGs vorkommen und sind möglicherweise auch nicht konkret dem Fall zugeordnet.

4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?

J62

4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?
--

Tucatinib ist erst seit 12.2.2021 in Deutschland zugelassen.

Für das Datenjahr 2020 können daher aus den Kalkulationshäusern keine Kostendaten für den Einsatz vorliegen.

Eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System wird damit nicht möglich.

Die zusätzlichen Kosten von ca. 382 € pro Tag können aber mit der/den o.g. Fallpauschale(n) allein nicht ausreichend abgebildet werden.

Aufgrund der hohen Kosten des Medikaments kommt es zu einer Unterfinanzierung in der/den betroffenen DRG.