



# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nut- zenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab**

Vom 1. Oktober 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Juli 2013 (BAnz AT 15.10.2013 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pertuzumab wie folgt ergänzt:**

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.  
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII beachten.

## Pertuzumab

Beschluss vom: 1. Oktober 2013

In Kraft getreten am:

BAnz. [ ] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

### Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Perjeta® ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs  
– Patienten mit viszeraler Metastasierung

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zur Behandlung des HER2-positiven, metastasierten Brustkrebs ist Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel).

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel):

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- b) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs  
– Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zur Behandlung des HER2-positiven, metastasierten Brustkrebs ist Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel).

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zur Behandlung des HER2-positiven, lokal rezidivierten, inoperablen Brustkrebs ist die Strahlentherapie.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Strahlentherapie:**

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

- a) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs  
– Patienten mit viszeraler Metastasierung
- b) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs  
– Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung

Endpunktkategorie Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel		Trastuzumab + Docetaxel		Pert+Trast+Doce vs. Trast+Doce
	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtüberleben</b> – Gesamtpopulation	402	n.e. [42; n.e.] <sup>2</sup>	406	37,6 Monate [34; n.e.] <sup>2</sup>	HR: 0,66 [0,52; 0,84] <sup>3</sup> < 0,001
Subgruppen nach Art der Erkrankung:					
– viszerale Metastasierung	314	k.A. <sup>4</sup>	316	k.A. <sup>4</sup>	HR: 0,57 [0,44; 0,74] k.A.
– nicht-viszerale Metastasierung	88	k.A. <sup>5</sup>	90	k.A. <sup>5</sup>	HR: 1,42 [0,71; 2,84] k.A.
<b>Morbidität</b>					
Keine bewertbaren Daten vorhanden.					
Progressionsfreies Überleben <sup>6</sup> - Gesamtpopulation	402	18,5 Monate [15; 23]	406	12,4 Monate [10; 13]	HR:0,62 [0,51; 0,75] < 0,0001

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A13-10). Nur Ergebnisse für Gesamtmortalität mit signifikanter Interaktion, daher nur für Gesamtmortalität Subgruppen dargestellt.

<sup>2</sup> Medianes Überleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht; Anteil der verstorbenen Patienten zum Auswertungszeitpunkt: Pertuzumabarm 28,1 %, Vergleichsarm 37,9 %.

<sup>3</sup> Stratifiziert nach vorheriger Behandlung und Region.

<sup>4</sup> Anteil der verstorbenen Patienten zum Auswertungszeitpunkt in der Subgruppe mit viszeraler Metastasierung: Pertuzumabarm 29,9 %, Vergleichsarm 44,3 %.

<sup>5</sup> Anteil der verstorbenen Patienten zum Auswertungszeitpunkt in der Subgruppe mit nicht-viszeraler Metastasierung: Pertuzumabarm 21,6 %, Vergleichsarm 15,6 %.

<sup>6</sup> Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Keine bewertbaren Daten vorhanden.					
<b>Nebenwirkungen</b> (nicht zeitadjustiert für die Therapiedauer) <sup>7</sup>					
Gesamtpopulation					
	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen n (%)</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen n (%)</b>	<b>Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert</b>
UE gesamt	408	408 (100)	396	391 (98,7)	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	408	125 (30,6)	396	114 (28,8)	1,06 [0,86; 1,32] 0,567
Schwerwiegende UE	408	148 (36,3)	396	115 (29,0)	1,25 [1,02; 1,53] 0,029
Schwere UE gesamt (CTCAE-Grad ≥ 3)	408	311 (76,2)	396	291 (73,5)	1,04 [0,96; 1,12] 0,371
Häufigste schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (> 3 %)					
Leukopenie	408	50 (12,3)	396	59 (14,9)	0,82 [0,58; 1,17] 0,292
Neutropenie	408	200 (49,0)	396	182 (46,0)	1,07 [0,92; 1,23] 0,392
Febrile Neutropenie	408	56 (13,7)	396	30 (7,6)	1,81 [1,19; 2,76] 0,005
Anämie	408	10 (2,5)	396	14 (3,5)	0,69 [0,31; 1,54] 0,378
Diarrhoe	408	37 (9,1)	396	20 (5,1)	1,80 [1,06; 3,04] 0,027
Ermüdung (Fatigue)	408	9 (2,2)	396	13 (3,3)	0,67 [0,29; 1,55] 0,378
Linksventrikuläre Dysfunktion	408	5 (1,2)	396	13 (3,3)	0,37 [0,13; 1,04] 0,0498

Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); Doce = Docetaxel; HR = Hazard Ratio; k.A. =

<sup>7</sup> Behandlungsdauer im Pertuzumab-Arm 18,5 Monate vs. 12,4 Monate im Vergleichsarm.

keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; Pert = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko; Trast = Trastuzumab; UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

c) Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs

Für diese Patientengruppe wurden keine Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

**2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Zielpopulation laut Anwendungsgebiet: ca. 3300 bis 5120 Patienten

**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 Perjeta® (Wirkstoff: Pertuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. August 2013): [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002547/WC500141004.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002547/WC500141004.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Perjeta® soll durch einen in der Therapie von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs erfahrenen Facharzt erfolgen (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Facharzt/Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, der/die an der Onkologie-Vereinbarung teilnimmt und weiteren, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Ärzten anderer Fachgruppen, soweit die regionale Versorgung anderweitig nicht sichergestellt werden kann). Oder die Verordnung sollte auf Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr <sup>8</sup>	Behandlungsdauer je Zyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel				
Pertuzumab	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1 = 1 x tägl.	17	1	17
Trastuzumab	Tag 1 = 1 x tägl.	17	1	17
Docetaxel	Tag 1 = 1 x tägl.	17	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab+Docetaxel				
Trastuzumab	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1 = 1 x tägl.	17	1	17
Docetaxel	Tag 1 = 1 x tägl.	17	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab+Paclitaxel				
Trastuzumab	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1 = 1 x tägl.	17	1	17
Paclitaxel	Tag 1 = 1 x tägl.	17	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Strahlentherapie				
Strahlentherapie	Strahlentherapie eines Lokalrezidivs	Ein Zyklus	30 bis 35 Bestrahlungstage	30 bis 35 Bestrahlungstage

<sup>8</sup> Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärken [mg]	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag <sup>9</sup>	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel: Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel						
Pertuzumab	420	Initialdosis:				18 x 420 mg
		840 mg	840 mg	2 x 420 mg	1	
		Erhaltungsdosis:				16
		420 mg	420 mg	1 x 420 mg	16	
Trastuzumab	150	Initialdosis:				52 x 150 mg
		8 mg/kg KG	544,8 mg	4 x 150 mg	1	
		Erhaltungsdosis:				16
		6 mg/kg KG	408,6 mg	3 x 150 mg	16	
Docetaxel	20 bis 160	75 mg/m <sup>2</sup>	131,25 mg	1 x 140 mg	17	17 x 140 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab+Docetaxel						
Trastuzumab	150	Initialdosis:				52 x 150 mg
		8 mg/kg KG	544,8 mg	4 x 150 mg	1	
		Erhaltungsdosis:				16
		6 mg/kg KG	408,6 mg	3 x 150 mg	16	
Docetaxel	20 bis 160	100 mg/m <sup>2</sup>	175 mg	1 x 160 mg	17	17 x 160 mg 17 x 20 mg
				1 x 20 mg		
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab+Paclitaxel						
Trastuzumab	150	Initialdosis:				52 x 150 mg

<sup>9</sup> Berechnung mit 68,1 kg Körpergewicht; 1,75 m<sup>2</sup> Körperoberfläche.

		8 mg/ kg KG	544,8 mg	4 x 150 mg	1	
		Erhaltungsdosis:				
		6 mg/ kg KG	408,6 mg	3 x 150 mg	16	
Paclitaxel	30 bis 600	175 mg/m <sup>2</sup>	306,25 mg	1 x 30 mg 1 x 300 mg	17	17 x 30 mg 17 x 300 mg

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungs- größe)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Pertuzumab	3.869,25 € PERJETA 420 mg Konzentrat; 1 Durchstechflasche	3.369,80 € [1,85 € <sup>10</sup> ; 497,60 € <sup>11</sup> ]
Trastuzumab	866,40 € HERCEPTIN 150 mg Pulver; 1 Durchstechflasche	740,28 € [1,85 € <sup>10</sup> ; 124,27 € <sup>11</sup> ]
Docetaxel	203,39 € DOCETAXEL ratiopharm 20 mg/ ml Konzentrat; 1 Durchstechflasche 1.362,97 € DOCETAXEL ratiopharm 140 mg/7 ml Konzentrat; 1 Durchstechflasche 1.555,38 € DOCETAXEL Kabi 160 mg/8 ml Konzentrat; 1 Durchstechflasche	192,41 € [1,85 € <sup>10</sup> ; 9,13 € <sup>11</sup> ] 1.296,96 € [1,85 € <sup>10</sup> ; 64,16 € <sup>11</sup> ] 1.480,20 € [1,85 € <sup>10</sup> ; 73,33 € <sup>11</sup> ]
Paclitaxel	149,30 € PACLITAXEL Kabi 30 mg Konzentrat; 1 Durchstechflasche  1.401,72 € PACLITAXEL Kabi 300 mg Konzentrat; 1 Durchstechflasche	140,89 € [1,85 € <sup>10</sup> ; 6,56 € <sup>11</sup> ]  1.333,87 € [1,85 € <sup>10</sup> ; 66,00 € <sup>11</sup> ]

<sup>10</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>11</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.



**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:**

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Paclitaxel	Prämedikation: Dexamethason 20 mg, oral Diphenhydramin 50 mg, i.v. Ranitidin 50 mg, i.v.	7,57 €	1	17	128,69 €

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel	
Pertuzumab	60.656,40 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	201,54 €
Trastuzumab	38.494,56 €
Docetaxel	22.048,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab+Docetaxel	
Trastuzumab	38.494,56 €
Docetaxel	28.434,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab+Paclitaxel	
Trastuzumab	38.494,56 €
Paclitaxel	25.070,92 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	128,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Strahlentherapie	
Strahlentherapie	1.194,00 € - 2.388,00 € <sup>12</sup>

<sup>12</sup> Fallwerte für ein bzw. zwei Quartale nach Abrechnungsstatistik der KBV 2012.

**Sonstige GKV-Leistungen:**

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Pertuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	1	17	1.343 €

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

**II. Inkrafttreten**

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 1. Oktober 2013 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2018 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken