

# Beschluss

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

Vom 18. Februar 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2016 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 17. Dezember 2015 (BAnz AT 15.03.2016 B5), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pertuzumab gemäß dem Beschluss vom 1. Oktober 2013 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

**Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet)**

Beschluss vom: 18. Februar 2016  
 In Kraft getreten am: 18. Februar 2016  
 BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Juli 2015):**

Perjeta® ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

**1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**
**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie, bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, als Teil der Therapie des frühen Brustkrebses, ist:

- Ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend

Die Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen und die kardialen Funktionen engmaschig zu überwachen.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Ergebnisse aus der NeoSphere-Studie<sup>1</sup>:**

Endpunktkategorie Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel		Trastuzumab + Docetaxel		PTD vs. TD RR [95%-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität <sup>a</sup>	107	8 (7,5)	107	6 (5,6)	1,33 [0,48; 3,71] 0,682 <sup>b</sup>
<b>Morbidität</b>					
pathologische Komplettremission (tpCR) <sup>c,d</sup>	107	42 (39,3)	107	23 (21,5)	1,83 [1,19; 2,81] 0,0042 <sup>e</sup>

<sup>1</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung (A15-34) mit Datenschnitt vom 20.10.2014.

Endpunktkategorie Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel		Trastuzumab + Docetaxel		PTD vs. TD
Brusterhaltende Operationen <sup>f</sup>	107	27 (25,2)	107	25 (23,4)	1,08 [0,67; 1,73] 0,819 <sup>b</sup>
Rezidivrate	101 <sup>g</sup>	14 (13,9)	103 <sup>g</sup>	18 (17,5)	0,79 [0,42; 1,51] 0,532 <sup>b</sup>
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] p-Wert
Krankheitsfreies Überleben	101 <sup>g</sup>	67,2 [67,2; 72,2]  15 (14,9)	103 <sup>g</sup>	n. e.  18 (17,5)	0,60 [0,28; 1,27] 0,185
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
(gesundheitsbezogene) Lebensqualität					
	nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UE	107	105 (98,1)	107	107 (100,0)	entfällt
SUE	107	22 (20,6)	107	21 (19,6)	1,05 [0,61; 1,79] 0,922 <sup>b</sup>
Abbruch wegen UE	107	6 (5,6)	107	0 (0)	- <sup>h</sup> 0,014 <sup>b</sup>
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	107	78 (72,9)	107	87 (81,3)	0,90 [0,77; 1,04] 0,151 <sup>b</sup>
<p><sup>a</sup> Daten zur Gesamtmortalität wurden nach Krankheitsprogression, Rezidiv oder Abbruch nicht systematisch erhoben. Sofern Daten verfügbar waren, wurden diese erfasst.</p> <p><sup>b</sup> unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)</p> <p><sup>c</sup> nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen</p> <p><sup>d</sup> Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p><sup>e</sup> Cochran-Mantel-Haenszel Test</p> <p><sup>f</sup> Datenschnitt vom 22.12.2009</p> <p><sup>g</sup> Anzahl an Patientinnen, bei denen eine Operation durchgeführt wurde</p> <p><sup>h</sup> Effektschätzer (RR) mit 95%-KI nicht präzise schätzbar</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; PTD: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TD: Trastuzumab + Docetaxel; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

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

ca. 2 900 - 4 850 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: 4. Januar 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002547/WC500140980.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pertuzumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Pertuzumab sollte von medizinischem Fachpersonal, das in der Behandlung einer Anaphylaxie ausgebildet ist, und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist, angewendet werden.

## 4. Therapiekosten<sup>2</sup>

### Jahrestherapiekosten<sup>3</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel	23 665,34 € - 45 075,66 €
Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel	23 410,01 € - 43 697,45 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>24,09 € - 48,18 €</i>
Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel + Doxorubicin	24 187,37 € - 46 993,32 €
Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel + Doxorubicin	23 932,04 € - 45 615,11 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>24,09 € - 48,18 €</i>
Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel + Epirubicin	24 371,84 € - 46 449,65 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>24,09 € - 48,18 €</i>
Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel	24 627,17 € - 47 827,86 €

<sup>2</sup> Kosten abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2016).

<sup>3</sup> Kosten der neoadjuvanten Therapie, berechnet jeweils für 3 bis 6 Zyklen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
+ Epirubicin	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
Trastuzumab + Docetaxel	12 503,43 € - 24 207,33 €
Trastuzumab + Paclitaxel	10 930,81 € - 21 858,85 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>24,09 € - 48,18 €</i>
Trastuzumab + Docetaxel + Doxorubicin	13 025,46 € - 26 124,99 €
Trastuzumab + Paclitaxel + Doxorubicin	11 452,84 € - 23 776,51 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>24,09 € - 48,18 €</i>
Trastuzumab + Paclitaxel + Epirubicin	11 892,64 € - 24 611,05 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>24,09 € - 48,18 €</i>
Trastuzumab + Docetaxel + Epirubicin	13 465,26 € - 26 959,53 €

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

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Kosten pro Leistung	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.	72,04 € <sup>4</sup> Dexamethason 4 mg, 100 Tabletten 60,65 € Diphenhydramin 20 mg, 100 Ampullen 13,06 € Ranitidin 50 mg, 5 Stück	8,03 €	3 - 6	24,09 € - 48,18 €

<sup>4</sup> Festbetrag.

**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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Pertuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	3 - 6	213 € - 426 €
Trastuzumab i.v.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	3 - 6	213 € - 426 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Trastuzumab i.v.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	3 - 18	213 € - 1 278 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 18. Februar 2016 in Kraft.**

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

Berlin, den 18. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken