

# 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: Brustkrebs, adjuvante Behandlung)**

Vom 20. Dezember 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2018 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. Oktober 2018 (BAnz AT 04.01.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pertuzumab gemäß dem Beschluss vom 18. Februar 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Pertuzumab**

Beschluss vom: 20. Dezember 2018  
In Kraft getreten am: 20. Dezember 2018  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31.05.2018):**

Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

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

### Studie APHINITY:

Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie **vs.** Trastuzumab + Chemotherapie

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko entsprechend der Zulassung, definiert als nodalpositive oder hormonrezeptor-negative Erkrankung (ca. 75 % der Studienpopulation)

### Mortalität

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	1811	72 (4,0) Mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. e.; n. e.]	1823	80 (4,4) Mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. e.; n. e.]	HR <sup>b</sup> : 0,89 [0,65; 1,23] 0,486

### Morbidität

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Krankheitsfreies-Überleben (DFS)<sup>c</sup></b>					
	1811	n. e. [n. e.; n. e.] 166 (9,2)	1823	n. e. [n. e.; n. e.] 211 (11,6)	HR: 0,78 [0,64; 0,96] 0,019 <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-41) und dem Addendum (A18-76) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Rezidive (Ereignisrate) <sup>e</sup>					
	1811	166 (9,2)	1823	211 (11,6)	RR: 0,79 [0,65; 0,96] 0,018 <sup>f</sup> AD: -2,4 %
<b>Symptomatik<sup>g</sup></b>					
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</b>					
Fatigue					
Ende der anti- HER2-Therapie	1538	703 (45,7)	1597	642 (40,2)	RR: 1,14 [1,05; 1,24] 0,001 AD: +5,5 %
36-Monats-Follow- up	1361	437 (32,1)	1327	474 (35,7)	RR: 0,90 [0,81; 1,00] 0,054
Übelkeit und Erbrechen					
Ende der anti- HER2-Therapie	1542	184 (11,9)	1598	176 (11,0)	RR: 1,08 [0,89; 1,32] 0,411
Subgruppen: Alter					
< 65 Jahre	1361	151 (11,1)	1423	161 (11,3)	RR: 0,98 [0,80; 1,21] 0,855
≥ 65 Jahre	181	33 (18,2)	175	15 (8,6)	RR: 2,13 [1,20; 3,78] 0,010
36-Monats-Follow- up	1363	125 (9,2)	1328	132 (9,9)	RR: 0,92 [0,73; 1,15] 0,453
Schmerz					
Ende der anti- HER2-Therapie	1541	420 (27,3)	1597	461 (28,9)	RR: 0,94 [0,84; 1,05] 0,297
36-Monats-Follow- up	1362	316 (23,2)	1328	318 (23,9)	RR: 0,97 [0,84; 1,11] 0,643

Endpunkt Zeitpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>g</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Dyspnoe</b>					
Ende der anti-HER2-Therapie	1539	392 (25,5)	1592	375 (23,6)	RR: 1,08 [0,96; 1,22] 0,214
36-Monats-Follow-up	1361	278 (20,4)	1321	303 (22,9)	RR: 0,90 [0,78; 1,03] 0,133
<b>Schlaflosigkeit</b>					
Ende der anti-HER2-Therapie	1538	430 (28,0)	1591	405 (25,5)	RR: 1,10 [0,98; 1,24] 0,104
36-Monats-Follow-up	1362	318 (23,3)	1322	333 (25,2)	RR: 0,93 [0,81; 1,06] 0,279
<b>Appetitlosigkeit</b>					
Ende der anti-HER2-Therapie	1538	235 (15,3)	1594	180 (11,3)	RR: 1,35 [1,13; 1,62] 0,001 AD: +4,0 %
<b>Subgruppen: Alter</b>					
< 65 Jahre	1358	192 (14,1)	1419	165 (11,6)	RR: 1,22 [1,00; 1,48] 0,049
≥ 65 Jahre	180	43 (23,9)	175	15 (8,6)	RR: 2,79 [1,61; 4,83] < 0,001
36-Monats-Follow-up	1361	121 (8,9)	1326	125 (9,4)	RR: 0,95 [0,75; 1,20] 0,647
<b>Verstopfung</b>					
Ende der anti-HER2-Therapie	1538	202 (13,1)	1593	248 (15,6)	RR: 0,84 [0,71; 1,00] 0,055
36-Monats-Follow-up	1363	219 (16,1)	1321	201 (15,2)	RR: 1,06 [0,89; 1,26] 0,537

Endpunkt Zeitpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>g</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Diarrhö</b>					
Ende der anti-HER2-Therapie	1532	458 (29,9)	1590	213 (13,4)	RR: 2,23 [1,92; 2,58] < 0,001 AD: + 16,5 %
36-Monats-Follow-up	1358	100 (7,4)	1322	128 (9,7)	RR: 0,76 [0,59; 0,97] 0,031 AD: - 2,3 %
<b>EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</b>					
<b>Nebenwirkungen der systemischen Therapie</b>					
Ende der anti-HER2-Therapie	1535	416 (27,1)	1591	426 (26,8)	RR: 1,02 [0,91; 1,14] 0,742
36-Monats-Follow-up	1358	313 (23,0)	1321	318 (24,1)	RR: 0,96 [0,83; 1,10] 0,522
<b>Symptome im Brustbereich</b>					
Ende der anti-HER2-Therapie	1532	292 (19,1)	1580	246 (15,6)	RR: 1,23 [1,05; 1,43] 0,009 AD: + 3,5 %
36-Monats-Follow-up	1355	154 (11,4)	1318	141 (10,7)	RR: 1,06 [0,85; 1,31] 0,610
<b>Symptome im Armbereich</b>					
Ende der anti-HER2-Therapie	1532	417 (27,2)	1581	454 (28,7)	RR: 0,94 [0,84; 1,05] 0,296
36-Monats-Follow-up	1355	320 (23,6)	1320	336 (25,5)	RR: 0,92 [0,81; 1,05] 0,227

(Fortsetzung)

Endpunkt Zeitpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>g</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Belastung durch Haarausfall</b>					
Ende der anti-HER2- Therapie	57	10 (17,5)	54	16 (29,6)	RR: 0,59 [0,29; 1,19] 0,137 <sup>i</sup>
36-Monats-Follow-up	73	18 (24,7)	77	20 (26,0)	RR: 0,89 [0,50; 1,58] 0,696

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkt Zeitpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>g</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</b> – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte					
Globaler Gesundheitsstatus					
Ende der anti- HER2-Therapie	1532	428 (27,9)	1589	421 (26,5)	RR: 1,05 [0,94; 1,18] 0,416
36-Monats-Follow- up	1357	295 (21,7)	1320	320 (24,2)	RR: 0,89 [0,78; 1,02] 0,106

(Fortsetzung)

Endpunkt Zeitpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>g</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Körperliche Funktion</b>					
Ende der anti-HER2-Therapie	1543	358 (23,2)	1597	361 (22,6)	RR: 1,03 [0,90; 1,17] 0,664
<b>Subgruppen: Alter</b>					
< 65 Jahre	1362	290 (21,3)	1422	316 (22,2)	RR: 0,96 [0,83; 1,10] 0,552
≥ 65 Jahre	181	68 (37,6)	175	45 (25,7)	RR: 1,46 [1,07; 2,00] 0,018
36-Monats-Follow-up	1363	236 (17,3)	1329	234 (17,6)	RR: 0,98 [0,83; 1,15] 0,800
<b>Rollenfunktion</b>					
Ende der anti-HER2-Therapie	1540	383 (24,9)	1594	368 (23,1)	RR: 1,08 [0,95; 1,22] 0,221
36-Monats-Follow-up	1362	216 (15,9)	1327	243 (18,3)	RR: 0,87 [0,73; 1,03] 0,098
<b>Subgruppen: Alter</b>					
< 65 Jahre	1209	173 (14,3)	1185	212 (17,9)	RR: 0,80 [0,67; 0,96] 0,017
≥ 65 Jahre	153	43 (28,1)	142	31 (21,8)	RR: 1,29 [0,86; 1,92] 0,217
<b>Emotionale Funktion</b>					
Ende der anti-HER2-Therapie	1535	388 (25,3)	1593	393 (24,7)	RR: 1,02 [0,91; 1,16] 0,715
36-Monats-Follow-up	1359	302 (22,2)	1324	337 (25,5)	RR: 0,87 [0,76; 1,00] 0,047 AD: - 3,3 %

(Fortsetzung)



Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>g</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Kognitive Funktion</b>					
Ende der anti-HER2-Therapie	1536	607 (39,5)	1592	632 (39,7)	RR: 1,00 [0,91; 1,09] 0,923
36-Monats-Follow-up	1360	490 (36,0)	1324	494 (37,3)	RR: 0,96 [0,97; 1,06] 0,436
<b>Soziale Funktion</b>					
Ende der anti-HER2-Therapie	1535	349 (22,7)	1590	376 (23,6)	RR: 0,96 [0,85; 1,09] 0,540
36-Monats-Follow-up	1360	209 (15,4)	1323	237 (17,9)	RR: 0,86 [0,73; 1,02] 0,085
<b>EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</b>					
<b>Körperbild</b>					
Ende der anti-HER2-Therapie	1521	578 (38,0)	1573	642 (40,8)	RR: 0,93 [0,86; 1,02] 0,126
36-Monats-Follow-up	1342	388 (28,9)	1304	411 (31,5)	RR: 0,92 [0,82; 1,03] 0,145
<b>Sexuelle Aktivität</b>					
Ende der anti-HER2-Therapie	1456	336 (23,1)	1509	358 (23,7)	RR: 0,97 [0,85; 1,11] 0,680
36-Monats-Follow-up	1279	258 (20,2)	1251	269 (21,5)	RR: 0,93 [0,80; 1,09] 0,377
<b>Freude an Sex</b>					
Ende der anti-HER2-Therapie	437	147 (33,6)	481	159 (33,1)	RR: 1,02 [0,85; 1,23] 0,829
36-Monats-Follow-up	383	113 (29,5)	402	118 (29,4)	RR: 1,03 [0,83; 1,27] 0,822

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>g</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Zukunftsperspektive</b>					
Ende der anti-HER2-Therapie	1518	272 (17,9)	1576	292 (18,5)	RR: 0,97 [0,84; 1,13] 0,697
36-Monats-Follow-up	1340	191 (14,3)	1304	188 (14,4)	RR: 0,99 [0,82; 1,19] 0,918

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>					
	1783	1782 (> 99,9)	1822	1811 (99,4)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	1783	508 (28,5)	1822	444 (24,4)	RR: 1,17 [1,05; 1,30] 0,005 AD: +4,1 %
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	1783	1128 (63,3)	1822	1043 (57,2)	RR: 1,11 [1,05; 1,17] < 0,001 AD: +6,1 %
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	1783	219 (12,3)	1822	219 (12,0)	RR: 1,02 [0,86; 1,22] 0,809
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse<sup>l</sup></b>					
Diarrhö	1783	1252 (70,2)	1822	812 (44,6)	RR: 1,58 [1,48; 1,67] < 0,001 <sup>h</sup> AD: +25,6 %

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Diarrhö (schwerwiegend)	1783	41 (2,3)	1822	14 (0,8)	RR: 2,99 [1,64; 5,47] < 0,001 <sup>h</sup> AD: +1,5 %
Herzinsuffizienz (schwerwiegend)	1783	25 (1,4)	1822	12 (0,7)	RR: 2,13 [1,07; 4,22] 0,027 <sup>h</sup> AD: +0,7 %
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwerwiegend)	1783	30 (1,7)	1822	13 (0,7)	RR: 2,36 [1,23; 4,51] 0,007 <sup>h</sup> AD: +1,0 %

<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>b</sup> Cox Modell stratifiziert nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion; p-Wert: stratifizierter Log-Rank Test

<sup>c</sup> Operationalisiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs), DCIS (ipsilateral oder kontralateral) oder Tod (jedweder Ursache)

<sup>d</sup> Cox Modell stratifiziert nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion; p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test

<sup>e</sup> Rezidivrate gemäß Operationalisierung für DFS

<sup>f</sup> Berechnung des IQWiG: RR, 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

<sup>g</sup> RR und p-Wert aus Log-Binomial-Regression adjustiert nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion

<sup>h</sup> Berechnung des IQWiG: RR, 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

<sup>i</sup> Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Zudem UE die für das Krankheitsbild oder für die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DCIS: duktales Karzinom in situ; DFS: krankheitsfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of life Questionnaire core 30; EORTC QLQ-BR23: EORTC Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

ca. 3.020 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: 13. September 2018):

[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.

Bei älteren Patienten zeigen sich nachteilige Therapieeffekte bei einzelnen Aspekten der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe oben dargestellte Studienergebnisse), die vor der Therapieentscheidung abgewogen werden sollen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Pertuzumab	52.849,64 €
+ Trastuzumab	37.945,64 €
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieregime:	
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC), Docetaxel	
5-Fluorouracil	33,28 € bis 66,56 €
Epirubicin	1.376,10 € bis 2.503,16 €
Cyclophosphamid	44,65 €
Docetaxel	3.270,18 € bis 5.532,04 €
gesamt	95.519,49 € bis 98.941,69 €
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC), Paclitaxel (q1w)	
5-Fluorouracil	33,28 € bis 66,56 €
Epirubicin	1.376,10 € bis 2.503,16 €
Cyclophosphamid	44,65 €
Paclitaxel (q1w)	6.103,20 €
gesamt	98.352,51 € bis 99.512,85 €
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC), Docetaxel	
5-Fluorouracil	33,28 € bis 66,56 €
Doxorubicin	851,07 € bis 1.134,76 €
Cyclophosphamid	44,65 €
Docetaxel	3.270,18 € bis 5.532,04 €
gesamt	94.994,46 € bis 97.573,29 €
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC), Paclitaxel (q1w)	
5-Fluorouracil	33,28 € bis 66,56 €
Doxorubicin	851,07 € bis 1.134,76 €
Cyclophosphamid	44,65 €
Paclitaxel (q1w)	6.103,20 €
gesamt	97.827,48 € bis 98.144,45 €

(Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel</b>	
Doxorubicin	1.278,40 €
Cyclophosphamid	44,65 €
Docetaxel	3.270,18 € bis 5.532,04 €
gesamt	95.388,51 € bis 97.650,37 €
<b>+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Paclitaxel (q1w)</b>	
Doxorubicin	1.278,40 €
Cyclophosphamid	44,65 €
Paclitaxel (q1w)	6.103,20 €
gesamt	98.221,53 €
<b>+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Paclitaxel (q3w)</b>	
Doxorubicin	1.278,40 €
Cyclophosphamid	44,65 €
Paclitaxel (q3w)	4.469,08 € bis 5.402,76 €
gesamt	96.587,41 € bis 97.521,09 €
<b>+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel</b>	
Epirubicin	1.834,80 € bis 2.503,16 €
Cyclophosphamid	44,65 €
Docetaxel	3.270,18 € bis 5.532,04 €
gesamt	95.944,91 € bis 98.875,13 €
<b>+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Paclitaxel (q1w)</b>	
Epirubicin	1.834,80 € bis 2.503,16 €
Cyclophosphamid	44,65 €
Paclitaxel (q1w)	6.103,20 €
gesamt	98.777,93 € bis 99.446,29 €
<b>+ Docetaxel + Carboplatin</b>	
Docetaxel	6.540,36 €
Carboplatin	1.898,70 €
gesamt	99.234,34 €

(Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Trastuzumab	37.945,64 €
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieregime:	
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC), Docetaxel	
5-Fluorouracil	33,28 € bis 66,56 €
Epirubicin	1.376,10 € bis 2.503,16 €
Cyclophosphamid	44,65 €
Docetaxel	3.270,18 € bis 5.532,04 €
gesamt	42.669,85 € bis 46.092,05 €
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC), Paclitaxel (q1w)	
5-Fluorouracil	33,28 € bis 66,56 €
Epirubicin	1.376,10 € bis 2.503,16 €
Cyclophosphamid	44,65 €
Paclitaxel (q1w)	6.103,20 €
gesamt	45.502,87 € bis 46.663,21 €
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC), Docetaxel	
5-Fluorouracil	33,28 € bis 66,56 €
Doxorubicin	851,07 € bis 1.134,76 €
Cyclophosphamid	44,65 €
Docetaxel	3.270,18 € bis 5.532,04 €
gesamt	42.144,82 € bis 44.723,65 €
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC), Paclitaxel (q1w)	
5-Fluorouracil	33,28 € bis 66,56 €
Doxorubicin	851,07 € bis 1.134,76 €
Cyclophosphamid	44,65 €
Paclitaxel (q1w)	6.103,20 €
gesamt	44.977,84 € bis 45.294,81 €
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel	
Doxorubicin	1.278,40 €
Cyclophosphamid	44,65 €
Docetaxel	3.270,18 € bis 5.532,04 €
gesamt	42.538,87 € bis 44.800,73 €

(Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Paclitaxel (q1w)</b>	
Doxorubicin	1.278,40 €
Cyclophosphamid	44,65 €
Paclitaxel (q1w)	6.103,20 €
gesamt	45.371,89 €
<b>+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Paclitaxel (q3w)</b>	
Doxorubicin	1.278,40 €
Cyclophosphamid	44,65 €
Paclitaxel (q3w)	4.469,08 € bis 5.402,76 €
gesamt	43.737,77 € bis 44.671,45 €
<b>+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel</b>	
Epirubicin	1.834,80 € bis 2.503,16 €
Cyclophosphamid	44,65 €
Docetaxel	3.270,18 € bis 5.532,04 €
gesamt	43.095,27 € bis 46.025,49 €
<b>+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Paclitaxel (q1w)</b>	
Epirubicin	1.834,80 € bis 2.503,16 €
Cyclophosphamid	44,65 €
Paclitaxel (q1w)	6.103,20 €
gesamt	45.928,29 € bis 46.596,65 €
<b>+ Docetaxel + Carboplatin</b>	
Docetaxel	6.540,36 €
Carboplatin	2.087,40 €
gesamt	46.573,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



## Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
Pertuzumab	a	71 €	1	18	1.278 €
Trastuzumab	a	71 €	1	18	1.278 €
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieregime:					
5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC)	b	81 €	3	9 bis 12	729 € bis 972 €
+ Docetaxel	b	81 €	1	3 bis 4	243 € bis 324 €
+ Paclitaxel (q1w)	b	81 €	3	9 bis 12	729 € bis 972 €
5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC)	b	81 €	3	9 bis 12	729 € bis 972 €
+ Docetaxel	b	81 €	1	3 bis 4	243 € bis 324 €
+ Paclitaxel (q1w)	b	81 €	1	12	972 €
Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC)	b	81 €	2	8	648 €
+ Docetaxel	b	81 €	1	3 bis 4	243 € bis 324 €
+ Paclitaxel (q1w)	b	81 €	1	12	972 €
+ Paclitaxel (q3w)	b	81 €	1	4	324 €
Epirubicin + Cyclophosphamid (EC)	b	81 €	2	8	648 €
+ Docetaxel	b	81 €	1	3 bis 4	243 € bis 324 €
+ Paclitaxel (q1w)	b	81 €	1	12	972 €
Docetaxel + Carboplatin	b	81 €	2	12	972 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>					
Für die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechen die Kosten für die sonstigen GKV-Leistungen denen des zu bewertenden Arzneimittels abzüglich Pertuzumab.					
a: Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern b: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung					

## **II. Inkrafttreten**

- 1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Dezember 2018 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 2. Januar 2022 befristet.**

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

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken