

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zum 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

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	16
4. Verfahrensablauf .....	16

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Pertuzumab wurde am 1. April 2013 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

In seiner Sitzung am 1. Oktober 2013 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Pertuzumab im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 28. Juli 2015 hat Pertuzumab die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. August 2015 und somit fristgerecht spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pertuzumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Perjeta<sup>®</sup> 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)“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2015 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Pertuzumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

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

#### Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Juli 2015) von Pertuzumab (Perjeta®) gemäß Fachinformation:

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).

#### 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.

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs.3 VerfO:

zu 1. Neben Pertuzumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Fluoruracil, Mitoxantron, Paclitaxel, Trastuzumab, Vincristin und grundsätzlich Goserelin und Leuprorelin.

zu 2. Für die neoadjuvante Behandlung stehen keine nicht-medikamentöse Maßnahmen, die als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kämen, zur Verfügung.

zu 3. In der neoadjuvanten Therapiesituation liegen bislang keine Beschlüsse des G-BA in der vorliegenden Indikation vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Übereinstimmend empfehlen aktuelle nationale wie internationale Leitlinien für die neoadjuvante Behandlung des HER2-positiven, lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebses den Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab. Trastuzumab ist gemäß Zulassung mit einer neoadjuvanten Chemotherapie zu kombinieren. Empfohlen wird vornehmlich die Kombination mit Taxanen und Anthrazyklinen, da für diese Kombinationen Evidenz aus Studien vorliegt. Für die zeitgleiche Anwendung von Trastuzumab und einem Anthrazyklin wurde dabei ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen berichtet, weshalb die Risiken dieser dennoch etablierten Kombination individuell gegenüber der Kombination mit einem Taxan abzuwägen sind und nachfolgend die kardiale Funktion engmaschig zu überwachen ist.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pertuzumab wie folgt bewertet:

Für Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

### Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Pertuzumab wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die NeoSphere-Studie vorgelegt.

Im Rahmen der Phase-II Studie NeoSphere wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Pertuzumab in der neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit einem Durchmesser von mehr als 2 cm untersucht. In die offene, randomisierte Studie wurden insgesamt 417 Patienten eingeschlossen und entweder mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel (Arm A, N = 107) oder Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel (Arm B, N = 107) oder Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab (Arm C, N = 107) oder Pertuzumab in Kombination mit Docetaxel (Arm D, N = 96) behandelt. Für die Nutzenbewertung relevant sind die Studienarme A und B, in denen Pertuzumab in der zugelassenen Kombinationstherapie angewendet wurde, beziehungsweise die zweckmäßige Vergleichstherapie für die neoadjuvante Behandlungsphase hinsichtlich der eingesetzten Wirkstoffe adäquat umgesetzt wurde. Die Patienten erhielten jeweils 4 Zyklen der neoadjuvanten Therapie in drei-wöchigem Abstand, gefolgt von der OP der Brust und einer adjuvanten, medikamentösen Therapie (Trastuzumab in Kombination mit 3 Zyklen Fluoruracil, Epirubicin und Cyclophosphamid). Nach Abschluss der adjuvanten Therapie wurden die Patienten hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven nachbeobachtet (mediane Gesamtbeobachtungsdauer 266,0 bzw. 263,0 Wochen).

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit pathologischer Komplettremission (pCR), operationalisiert als die Abwesenheit mikroskopisch nachweisbarer invasiver neoplastischer Zellen im Tumorresektat sowie negative Lymphknoten nach der Operation und der primären systemischen (neoadjuvanten) Therapie. Des Weiteren wurden der Anteil der Patienten mit Rezidiv, mit brusterhaltender Operation, sowie unerwünschte Ereignisse, einschließlich Todesfälle, erhoben.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist dahingehend eingeschränkt, dass Trastuzumab in der adjuvanten Therapie entgegen der Empfehlungen der Fachinformation zeitgleich mit der Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie angewendet wurde und nicht aufgrund des erhöhten kardiotoxischen Risikos sequentiell. Darüber hinaus erfolgte eine Aufteilung der Chemotherapie in einen neoadjuvanten und adjuvanten Teil, wovon in Leitlinien mit wenigen Ausnahmen abgeraten wird.

Die Arme A und B der NeoSphere-Studie konnten dennoch für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, da alle in den Leitlinien empfohlenen Komponenten der Kombinationstherapie in adäquaten Dosierungen angewendet wurden. Zusammenfassend werden die Ergebnisse der Studie hinsichtlich des Dosierschemas und der Behandlungsintervalle als auf den deutschen Versorgungskontext hinreichend übertragbar angesehen.

### Ausmaß des Zusatznutzens

#### **Mortalität**

Zwischen den bewertungsrelevanten Studienarmen (Arm A: Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel, Arm B: Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel) der NeoSphere-Studie lag kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor (Risk Ratio (RR): 1,33; 95 %-Konfidenzintervall (KI): [0,48; 3,71]; p-Wert = 0,682). Die Ergebnisse zur Mortalität basieren auf der Anzahl an Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfasst wurden. Es ist nicht

nachvollziehbar warum die Gesamtmortalität in einer onkologischen Indikation nur im Rahmen der Nebenwirkungen und nach Krankheitsprogression, Rezidiv oder Studienabbruch nicht systematisch als eigenständiger Wirksamkeitsendpunkt weiter erhoben wurde.

Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab nicht belegt.

## **Morbidität**

### *Rezidive*

Patienten im Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt und befinden sich nach Abschluss der neoadjuvanten Behandlung in Verbindung mit der darauffolgenden Operation oft in Remission (nach R0-Resektion). Dennoch können Tumorzellen außerhalb der Lokalisation des Primärtumors vorhanden sein und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Rezidive sind daher als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Rezidive sowohl in dem Endpunkt „Rezidivrate“ (13,9 % vs. 17,5 %) als auch in dem Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ (Median 67,2 Monate vs. nicht erreicht) berücksichtigt. In beiden Auswertungen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden herangezogenen Studienarmen vor (Rezidivrate: RR: 0,79; 95 %-KI: [0,42; 1,51];  $p = 0,532$ ; krankheitsfreies Überleben: Hazard Ratio (HR): 0,60; 95 %-KI: [0,28; 1,27];  $p = 0,185$ ).

Hinsichtlich der Rezidivrate und des krankheitsfreien Überlebens ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Ergebnisse der NeoSphere-Studie nicht belegt.

### *Brusterhaltende Operationen*

Der Anteil der Patienten, die nach der neoadjuvanten Therapie nach Einschätzung des Studienarztes brusterhaltend operiert werden konnten, war zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR: 1,08; 95 %-KI: [0,67; 1,73];  $p = 0,819$ ).

Für den Endpunkt „Brusterhaltende Operationen“ ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

### *Pathologische Komplettremission*

Der primäre Endpunkt der NeoSphere-Studie war die pathologische Komplettremission, hinsichtlich derer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden bewertungsrelevanten Studienarmen vorlag (39,3 % vs. 21,5 %; RR: 1,83; 95 %-KI: [1,19; 2,81];  $p = 0,0042$ ).

Die pathologische Komplettremission wird als ein Surrogatendpunkt unklarer Validität erachtet. Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Validierungsstudien von Cortazar et al.<sup>2</sup> und von Minckwitz et al.<sup>3</sup> zeigen, dass zwar auf patientenindividueller Ebene insgesamt ein Zusammenhang zwischen pathologischer Komplettremission und Gesamtmortalität besteht, aber auf Studienebene der Nachweis einer Korrelation der Ergebnisse nicht erbracht wurde. Die Analysen zeigen zudem, dass unterschiedliche Patientenpopulationen mit unterschiedlichen molekularen Subtypen (z. B.

---

<sup>2</sup> Cortazar, Patricia, et al. "Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis." *The Lancet* 384.9938 (2014): 164-172.

<sup>3</sup> Von Minckwitz, Gunter, et al. "Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes." *Journal of Clinical Oncology* (2012): JCO-2011.

luminal B-like vs. HER2-positive-like), auch auf patientenindividueller Ebene unterschiedlich von einer pathologischen Komplettremission profitieren. In der NeoSphere-Studie wurden mehrere molekulare Subtypen untersucht, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Validierungsstudien auf die Studienpopulation und infolgedessen auf die Zielpopulation im Anwendungsgebiet eingeschränkt ist.

Insgesamt ist für eine hinreichende Validierung eines Surrogatendpunkts in der Regel sowohl der Nachweis einer Korrelation auf Patientenebene, als auch auf Studienebene erforderlich. Da dies für den vorliegenden Endpunkt nicht gegeben ist, kann die pathologische Komplettremission nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Über die nicht ausreichende Surrogatvalidierung hinausgehend ist zum jetzigen Kenntnisstand zusätzlich unklar, inwiefern ein Unterschied von 17,8% hinsichtlich des Anteils an Patienten mit pathologischer Komplettremission zwischen den Studienarmen relevant ist. In der NeoSphere-Studie konnte nicht gezeigt werden, dass sich der unterschiedliche Anteil der Patienten mit pCR in einen statistisch signifikant unterschiedlichen Anteil an Patienten mit Rezidiv überträgt. Ebenso wenig besteht ein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens in beiden Patientengruppen.

### **(Gesundheitsbezogene) Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der NeoSphere-Studie nicht erhoben. Trotz des generell guten allgemeinen Gesundheitszustands der Patienten im vorliegenden Krankheitsstadium, hätte die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität relevante Ergebnisse zum Zusatznutzen von Pertuzumab erbringen können.

Da keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar sind, ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab für diese Endpunktkategorie nicht belegt.

### **Nebenwirkungen**

#### *Unerwünschte Ereignisse*

Mit der Ausnahme von 2 Patienten im Pertuzumab-Arm wurde bei allen Patienten in den berücksichtigten Studienarmen ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Die Darstellung der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen erfolgt lediglich ergänzend.

#### *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE $\geq$ Grad 3)*

Im bewertungsrelevanten Interventionsarm erlitten 72,9 % der Patienten ein schweres unerwünschtes Ereignis CTCAE  $\geq$  Grad 3 und im Vergleichsarm 81,3 % der Patienten. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR: 0,90; 95 %-KI: [0,77; 1,04];  $p = 0,151$ ).

Für diesen Endpunkt ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab nicht belegt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Im bewertungsrelevanten Interventionsarm erlitten 20,6 % der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und im Vergleichsarm 19,6 % der Patienten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR: 1,05; 95 %-KI: [0,61; 1,79];  $p = 0,922$ ).

Für diesen Endpunkt ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab nicht belegt.

#### *Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse*

Zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen kam es bei 6 Patienten im Interventionsarm. Im Vergleichsarm ohne Pertuzumab-Behandlung wurden keine

Therapieabbrüche aufgezeichnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant ( $p = 0,014$ ).

Die Betrachtung der 6 Therapieabbrüche im Interventionsarm zeigte, dass es sich bei 4 Patienten mit unerwünschtem Ereignis, welches einen Therapieabbruch zur Folge hatte, um eine linksventrikuläre Dysfunktion mit Senkung der Ejektionsfraktion auf unter 50 % handelte. Das Ereignis trat bei 3 Patienten erst in der nachfolgenden adjuvanten Behandlungsphase auf, nachdem die Behandlung mit Pertuzumab bereits abgeschlossen war und nur bei einem Patienten während der neoadjuvanten Therapie. Nach bisherigen Erkenntnissen, auch aus den Studien mit Pertuzumab bei metastasiertem Brustkrebs (CLEOPATRA-Studie) und der dort längeren Behandlungsdauer, liegen keine Hinweise auf eine zeitlich verzögerte Kardiotoxizität von Pertuzumab vor. Des Weiteren wurde auch für die Behandlung mit Trastuzumab und mit Anthrazyklinen, die jeweils in der adjuvanten Therapie verabreicht wurden, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen berichtet, wodurch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse weiter erschwert wird.

Ein Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses erfolgte in der neoadjuvanten Behandlungsphase infolge einer Unverträglichkeit gegenüber Docetaxel, wobei die Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab fortgesetzt werden konnte. Die Therapie eines weiteren Patienten wurde aufgrund einer strangulierten abdominalen Hernie abgebrochen. Es ist unklar, inwieweit diese Ereignisse auf die Pertuzumab-Behandlung zurückzuführen sind.

In der Gesamtschau rechtfertigt die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht die Herabstufung auf einen geringeren Nutzen von Pertuzumab, insbesondere in Anbetracht der geringen Fallzahlen in der NeoSphere-Studie und der unklaren Kausalität. Die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen spiegelt sich darüber hinaus auch nicht in den Gesamtraten an SUEs und schweren UEs CTCAE  $\geq$  Grad 3 wider. Insgesamt kann der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht mit hinreichender Sicherheit auf Pertuzumab zurückgeführt werden, sodass für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen nicht belegt ist.

## **Fazit**

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen und auch kein geringerer Nutzen von Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie des HER2-positiven lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Hinsichtlich der herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte, dem Gesamtüberleben, den Rezidiven, den brusterhaltenden Operationen und den Nebenwirkungen, zeigten sich in den Ergebnissen der NeoSphere-Studie keine belastbaren, statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen stellt der G-BA fest, dass auf Grundlage der vorgelegten Daten für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan und gegebenenfalls einem Anthrazyklin ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen, unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG, zugrunde. Die hier genannte Spanne von 2 900 bis 4 850 Patienten berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

### 2.3 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.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2016).

Für die Darstellung der Therapiekosten und des Verbrauchs der Chemotherapiekomponente der Kombinationsbehandlung mit Pertuzumab werden zur besseren Vergleichbarkeit nur die Wirkstoffe berücksichtigt, die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgezählt wurden.

#### Behandlungsdauer:

Zur isolierten Betrachtung der für die Bewertung relevanten neoadjuvanten Therapie mit Pertuzumab<sup>4</sup> und Trastuzumab wird eine Behandlung über 3 bis 6 Zyklen, jeweils im Abstand von 3 Wochen, für die Darstellung des Verbrauchs und der Therapiekosten angenommen. Die gegebenenfalls anschließende adjuvante Therapie wird nicht betrachtet.

---

<sup>4</sup> Anzahl der Zyklen, des Dosierungsintervalls und der Dosierung entsprechend der Angaben der Fachinformation von Pertuzumab (Stand: September 2015).

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>				
Pertuzumab	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6
Trastuzumab <sup>4</sup>	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6
Docetaxel <sup>4</sup>	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6
Paclitaxel	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6
Doxorubicin	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6
Epirubicin	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>				
Trastuzumab	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6
	1 x pro Woche <sup>5</sup>	9 - 18	1	9 - 18
Docetaxel	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6
Paclitaxel	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6
Doxorubicin	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6
Epirubicin	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6

#### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße für Frauen älter als 18 Jahre aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,65 m, durchschnittliches Körpergewicht: 68,4 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,754 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois, 1916). Für die Berechnung wird angenommen, dass nach der Verabreichung verbleibende Restmengen verworfen werden.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (neoadjuvante Therapie)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
Pertuzumab	Initial: 840 mg Erhaltung: 420 mg	420 mg - 840 mg	1 - 2 x 420 mg	3 - 6	4 bis 7 Durchstechflaschen á 420 mg

<sup>5</sup> Wöchentliche Anwendung und Dosierung von Trastuzumab in Kombinationen mit Docetaxel gemäß Fachinformationen von Docetaxel (Stand: Mai 2015) und Trastuzumab (Stand: September 2015).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (neoadjuvante Therapie)
Trastuzumab i.v. <sup>4</sup>	Initial: 8 mg/kg KG Erhaltung: 6 mg/kg KG	410,4 mg - 547,2 mg	Initial: 600 mg/5 ml Erhaltung: 3 x 150 mg	3 - 6	1 Injektionslösung á 600 mg und 6 bis 15 Durchstechflaschen á 150 mg
Docetaxel <sup>4</sup>	Initial: 75 mg/m <sup>2</sup> KOF Erhaltung: 75 - 100 mg/m <sup>2</sup> KOF	131,55 mg - 175,4 mg	Initial: 160 mg/8 ml Erhaltung: 160 mg/8 ml bis 160 mg/8 ml und 20 mg/1 ml	3 - 6	3 Durchstechflaschen á 160 mg bis 6 Durchstechflaschen á 160 mg und 5 Durchstechflaschen á 20 mg/1 ml
Paclitaxel <sup>6</sup>	175 mg/m <sup>2</sup> KOF	306,95 mg	300 mg/50 ml und 30 mg/5 ml	3 - 6	3 Durchstechflaschen á 300 mg/50 ml und 3 Durchstechflaschen á 30 mg/5 ml bis 6 Durchstechflaschen á 300 mg/50 ml und 6 Durchstechflaschen á 30 mg/5 ml
Doxorubicin	30 - 60 mg/m <sup>2</sup> KOF	52,62 mg - 105,24 mg	50 mg/25 ml und 10 mg/5 ml bis 100 mg/50 ml und 10 mg/5 ml	3 - 6	3 Durchstechflaschen á 50 mg/25 ml und 3 Durchstechflaschen á 10 mg/5 ml bis 6 Durchstechflaschen á 100 mg/50 ml und 6 Durchstechflaschen á 10 mg/5 ml
Epirubicin	60 - 90 mg/m <sup>2</sup> KOF	105,24 mg - 157,86 mg	100 mg/50 ml und 10 mg/5 ml bis 150 mg/75 ml und 10 mg/5 ml	3 - 6	3 Durchstechflaschen á 100 mg/50 ml und 3 Durchstechflaschen á 10 mg/5 ml bis 6 Durchstechflaschen á 150 mg/75 ml und 6 Durchstechflaschen á

<sup>6</sup> Dosierung in Kombination mit Trastuzumab gemäß der Angaben der Fachinformation von Paclitaxel (Stand: August 2013).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (neoadjuvante Therapie)
					10 mg/5 ml
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Trastuzumab i.v.	3-wöchentliche Anwendung				
	Initial: 8 mg/kg KG Erhaltung: 6 mg/kg KG	410,4 mg - 547,2 mg	Initial: 600 mg/5 ml Erhaltung: 3 x 150 mg	3 - 6	1 Injektionslösung á 600 mg und 6 bis 15 Durchstechflaschen á 150 mg
	Wöchentliche Anwendung <sup>5</sup>				
	Initial: 4 mg/kg KG Erhaltung: 2 mg/kg KG	136,8 mg - 273,6 mg	Initial: 2x 150 mg/1 ml Erhaltung: 1 x 150 mg/1 ml	9 - 18	10 bis 19 Durchstechflaschen á 150 mg
Docetaxel <sup>5</sup>	100 mg/m <sup>2</sup> KOF	175,4 mg	160 mg/8 ml und 20 mg/1 ml	3 - 6	3 Durchstechflaschen á 160 mg und 3 Durchstechflaschen á 20 mg bis 6 Durchstechflaschen á 160 mg und 6 Durchstechflaschen á 20 mg/1 ml
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> KOF	306,95 mg	300 mg/50 ml und 30 mg/5 ml	3 - 6	3 Durchstechflaschen á 300 mg/50 ml und 3 Durchstechflaschen á 30 mg/5 ml bis 6 Durchstechflaschen á 300 mg/50 ml und 6 Durchstechflaschen á 30 mg/5 ml
Doxorubicin	30 - 60 mg/m <sup>2</sup> KOF	52,62 mg - 105,24 mg	50 mg/25 ml und 10 mg/5 ml bis 100 mg/50 ml und 10 mg/5 ml	3 - 6	3 Durchstechflaschen á 50 mg/25 ml und 3 Durchstechflaschen á 10 mg/5 ml bis 6 Durchstechflaschen á

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (neoadjuvante Therapie)
					100 mg/50 ml und 6 Durchstechflaschen á 10 mg/5 ml
Epirubicin	60 - 90 mg/m <sup>2</sup> KOF	105,24 mg - 157,86 mg	100 mg/50 ml und 10 mg/5 ml bis 150 mg/75 ml und 10 mg/5 ml	3 - 6	3 Durchstechflaschen á 100 mg/50 ml und 3 Durchstechflaschen á 10 mg/5 ml bis 6 Durchstechflaschen á 150 mg/75 ml und 6 Durchstechflaschen á 10 mg/5 ml

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Pertuzumab	3 121,57 € 420 mg, 1 Durchstechflasche	3 119,80 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 0,00 € <sup>8</sup> ]
Trastuzumab i.v.	866,40 € 150 mg, 1 Durchstechflasche 2 545,21 € 600 mg, 1 Durchstechflasche	799,53 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 65,10 € <sup>8</sup> ] 2 401,36 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 142,08 € <sup>8</sup> ]
Docetaxel	183,47 € 20 mg, 1 Durchstechflasche 1 396,73 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	173,51 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 8,19 € <sup>8</sup> ] 1 329,20 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 65,76 € <sup>8</sup> ]
Paclitaxel	127,27 € 30 mg, 1 Durchstechflasche 1 181,43 € 300 mg, 1 Durchstechflasche	119,98 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 5,52 € <sup>8</sup> ] 1 124,11 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 55,55 € <sup>8</sup> ]
Doxorubicin <sup>9</sup>	39,98 € 10 mg, 1 Durchstechflasche 150,93 €	35,92 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 2,29 € <sup>8</sup> ] 138,09 €

<sup>7</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>8</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>9</sup> Festbetrag.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
	50 mg, 1 Durchstechflasche 285,46 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	[1,77 € <sup>7</sup> ; 11,07 € <sup>8</sup> ] 283,69 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 0,00 € <sup>8</sup> ]
Epirubicin	39,12 € 10 mg, 1 Durchstechflasche 300,09 € 100 mg, 1 Durchstechflasche 445,06 € 150 mg, 1 Durchstechflasche	36,01 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 1,34 € <sup>8</sup> ] 284,60 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 13,72 € <sup>8</sup> ] 422,69 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 20,60 € <sup>8</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>		
Trastuzumab i.v.	866,40 € 150 mg, 1 Durchstechflasche	799,53 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 65,10 € <sup>8</sup> ]
Docetaxel	183,47 € 20 mg, 1 Durchstechflasche 1 396,73 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	173,51 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 8,19 € <sup>8</sup> ] 1 329,20 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 65,76 € <sup>8</sup> ]
Paclitaxel	127,27 € 30 mg, 1 Durchstechflasche 1 181,43 € 300 mg, 1 Durchstechflasche	119,98 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 5,52 € <sup>8</sup> ] 1 124,11 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 55,55 € <sup>8</sup> ]
Doxorubicin <sup>9</sup>	39,98 € 10 mg, 1 Durchstechflasche 150,93 € 50 mg, 1 Durchstechflasche 285,46 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	35,92 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 2,29 € <sup>8</sup> ] 138,09 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 11,07 € <sup>8</sup> ] 283,69 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 0,00 € <sup>8</sup> ]
Epirubicin	39,12 € 10 mg, 1 Durchstechflasche 300,09 € 100 mg, 1 Durchstechflasche 445,06 € 150 mg, 1 Durchstechflasche	36,01 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 1,34 € <sup>8</sup> ] 284,60 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 13,72 € <sup>8</sup> ] 422,69 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 20,60 € <sup>8</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2016

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten

berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

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>9</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 €

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) 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, c) 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 den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30. Mai 2015) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten 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 für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 1. August 2014 eingegangen am 4. August 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Mit Schreiben vom 22.07.2015 wurde dem pharmazeutischen Unternehmer die geänderte zweckmäßige Vergleichstherapie mitgeteilt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Juli 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerFO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 19. August 2015 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. August 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pertuzumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. November 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2016 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Februar 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	5. Januar 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung Nachauswertung
AG § 35a	19. Januar 2016 2. Februar 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Februar 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken