



## **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: Brustkrebs, adjuvante Behandlung)**

Vom 20. Dezember 2018

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pertuzumab (Perjeta®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	5
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	13
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	14
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	14
2.4 Therapiekosten .....	15
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>26</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>26</b>

## 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 folgenden 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

Am 31. Mai 2018 hat Pertuzumab (Perjeta®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„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 (siehe Abschnitt 5.1)“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 20. Juni 2018, d. h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pertuzumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2018 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 vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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:

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

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pertuzumab (Perjeta®) gemäß Fachinformation**

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.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs ist:

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

#### 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 dagegensprechen.

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.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

zu 1.

Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur adjuvanten Therapie von HER2-positivem Brustkrebs die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Paclitaxel, Vincristin und Trastuzumab zur Verfügung.

Die Zulassung von Trastuzumab umfasst die Anwendung in Kombination mit Docetaxel und Carboplatin zur adjuvanten Chemotherapie. In anderen Konstellationen ist Carboplatin im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

zu 2.

Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen wurden nicht in Betracht gezogen.

zu 3.

Es liegen keine relevanten Beschlüsse des G-BA zu Arzneimitteln oder nicht-medikamentösen Behandlungen im betreffenden Anwendungsgebiet 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.

In nationalen sowie internationalen Leitlinien für die adjuvante Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebses übereinstimmend eine gegen HER2 gerichtete Therapie mit Trastuzumab empfohlen. Trastuzumab ist dabei in ein Chemotherapieregime zu integrieren, das ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und gegebenenfalls ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthält. Die Gabe von Trastuzumab sollte über einen Zeitraum von einem Jahr erfolgen.

In den Leitlinien werden verschiedene Anthrazyklin-freie und Anthrazyklin-haltige Behandlungsprotokolle angeführt, die grundsätzlich als zweckmäßige Therapieoptionen infrage kommen. Die Durchführung eines Anthrazyklin-haltigen Behandlungsprotokolls ist jedoch unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen. Trastuzumab soll dabei nicht in Kombination mit einem Anthrazyklin angewendet werden, sondern sequenziell. Dabei sollen die kardialen Funktionen engmaschig überwacht werden.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms nicht berücksichtigt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus zusätzlich zu einer adjuvanten Standardchemotherapie mit Trastuzumab eine endokrine Therapie erhalten.

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

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pertuzumab wie folgt bewertet:

Für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie APHINITY für das vorliegende neue Anwendungsgebiet von Pertuzumab heran. Hierbei handelt es sich um eine 2-armige, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase 3-Studie, in der Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie verglichen wurde.

Hinsichtlich der Chemotherapie standen in der Studie verschiedene Chemotherapieregime zur Verfügung, sowohl mit als auch ohne Anthrazykline. Die Auswahl erfolgte durch den Prüfarzt vor der Randomisierung. Die im Kontroll-Arm der Studie angewandte Vergleichstherapie entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie: ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.

In die Studie wurden insgesamt 4805 erwachsene Patientinnen und Patienten mit frühem, HER2-positivem Brustkrebs eingeschlossen. Vor Studienbeginn wurden die Primärtumore und ggf. befallene Lymphknoten operativ vollständig reseziert. Innerhalb von 56 Tagen nach der Operation wurden die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einem der beiden Behandlungsarme randomisiert zugeordnet.

Dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pertuzumab entsprechend wird für die Bewertung eine Teilpopulation herangezogen: Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko, definiert als nodalpositive oder hormonrezeptor-negative Erkrankung (ca. 75 % der Studienpopulation). Der Nodalstatus und der Hormonrezeptorstatus waren Stratifikationsfaktoren bei der Randomisierung. Der pharmazeutische Unternehmer stellt für diese Teilpopulation in seinem Dossier die Studienergebnisse dar.

Die derzeit noch laufende Studie begann im November 2011 und wird in 548 Zentren in 42 Ländern in Nord- und Südamerika, Europa, Südafrika und Asien durchgeführt.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen des a priori geplanten primären Datenschnitts am 19.12.2016. Weitere Interimsanalysen zum Gesamtüberleben sind ungefähr 2,5 und 5 Jahre nach der primären Analyse geplant. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens soll erfolgen, wenn 640 Todesfälle eingetreten sind (ungefähr 9 bis 10 Jahre nachdem die letzte Patientin oder Patient randomisiert wurde).

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Hazard-Ratio: 0,89, Konfidenzintervall: 0,65; 1,23, p-Wert: 0,486). Zum vorliegenden Datenschnitt ist der Median der Überlebenszeit in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht bei einer insgesamt geringen Anzahl an Ereignissen: 4,0 % vs. 4,4 % Todesfälle in der relevanten Teilpopulation der Studie.

Weitere geplante Interimsanalysen sowie die finale Analyse zum Gesamtüberleben aus der derzeit laufenden Studie stehen noch aus.

#### Zur Validität des Endpunktes DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben:

In seinem Dossier für Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer eine Validierungsstudie zur Validität des Endpunktes „Krankheitsfreies Überleben (DFS; *Disease-free survival*)“ als Surrogat für das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die eine adjuvante Therapie mit anti-HER2-Antikörpern erhalten, vor.

Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu der Beurteilung, dass die vorgelegte Validierungsstudie geeignet ist, die Validität von DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die eine adjuvante Therapie mit anti-HER2-Antikörpern erhalten, zu untersuchen. Die Validierung ergibt eine mittlere Korrelation der Effekte beider Endpunkte, sodass bei Betrachtung zukünftiger Studien die Effektschätzer für den Endpunkt DFS den errechneten STE-Werten gegenübergestellt werden können.

Allerdings ist der in diesem Fall vorliegende Effekt auf das DFS in der Studie APHINITY nicht ausreichend groß, um davon ausgehen zu können, dass sich hieraus ein sicher anzunehmender positiver Effekt auf das Gesamtüberleben für die Patienten ergeben wird. Somit ist der Effekt für den Endpunkt DFS nicht ausreichend groß, um eine Aussage zum Gesamtüberleben zuzulassen.

Der Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben (DFS)“ geht als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt in die vorliegende Bewertung ein (siehe folgender Abschnitt).

### Morbidität

#### *Rezidive / Krankheitsfreies Überleben (DFS; *Disease-free survival*)*

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt: adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion der Primärtumore und ggf. befallener Lymphknoten. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.

In der Studie APHINITY wurden verschiedene Endpunkte erhoben, die in unterschiedlicher Zusammensetzung von Einzelkomponenten den Komplex „Rezidiv der Erkrankung“ betrachten, operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und erstem Auftreten eines Rezidiv-Ereignisses.

Für die vorliegende Bewertung werden die Endpunkte „Rezidive (Ereignisrate)“ sowie „Krankheitsfreies Überleben (DFS)“ herangezogen. Diese umfassen die folgenden Einzelkomponenten:

- Ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv
- Ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv
- Fernrezidiv

- Kontralateraler invasiver Brustkrebs
- Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)
- DCIS<sup>2</sup> (ipsilateral oder kontralateral)
- Tod jeglicher Ursache

Während der Endpunkt „Rezidive (Ereignisrate)“ den Anteil der Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod als jeweils erstem Ereignis zum jeweiligen Datenschnitt der Studie betrachtet, wird durch den Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben (DFS)“ auch eine Berücksichtigung der Zeitpunkte der Rezidivereignisse und der Todesfälle ermöglicht.

#### *Krankheitsfreies Überleben (DFS)*

Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten positiven Effekt für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie (Hazard-Ratio: HR: 0,78 [0,64; 0,96], p-Wert 0,019). Zum vorliegenden Datenschnitt ist der Median der Zeit bis zum Rezidivereignis in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht.

#### *Rezidive (Ereignisrate)*

Auch für den Endpunkt „Rezidive (Ereignisrate)“ zeigt sich ein in der Größenordnung vergleichbarer statistisch signifikanter positiver Effekt für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie: 166 Patienten (9,2 %) vs. 211 Patienten (11,6 %) mit einem Rezidivereignis (Risk-Ratio: 0,79 [0,65; 0,96], p-Wert: 0,018). Die absolute Differenz ist gering: minus 2,4 %. Der Endpunkt Rezidivrate umfasst die gleichen Einzelkomponenten und somit die gleichen Rezidivereignisse sowie Todesfälle vor Rezidivereignis als weitere Komponente wie der Endpunkt „DFS“.

In der Betrachtung beider Endpunkte wird ein positiver Effekt von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven festgestellt, dessen quantitatives Ausmaß gering ist.

#### *Symptomatik*

Die Symptomatik wurde in der Studie APHINITY von den Patienten berichtet und mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben. Es wird jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte zu 2 verschiedenen Zeitpunkten betrachtet: Ende der anti-HER2-Therapie und 36-Monats-Follow-up.

In der Behandlungsgruppe mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie zeigen sich statistisch signifikante Nachteile in den Endpunkten „Fatigue“, „Appetitlosigkeit“ und „Symptome im Brustbereich“ zum Zeitpunkt Ende der anti-HER2-Therapie. Zum Zeitpunkt des 36-Monats-Follow-up zeigen sich in diesen Endpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr.

Für den Endpunkt „Diarrhö“ zeigt sich zum Zeitpunkt Ende der anti-HER2-Therapie zunächst ein statistisch signifikanter Nachteil; zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up dann jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil, letzterer in einem geringen Ausmaß.

In den weiteren Endpunkten zur Symptomatik „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“, „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“, „Verstopfung“, „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“, „Symptome im Armbereich“ und „Belastung durch Haarausfall“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zur Symptomatik liegen nur direkt zum Ende der anti-HER2-Therapie und nur in einzelnen Endpunkten statistisch signifikante Nachteile der Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor. Allerdings zeigen sich alle

---

<sup>2</sup> Ductal Carcinoma In Situ (duktales Karzinom in-situ)

diese nachteiligen Effekte nicht mehr zum Zeitpunkt des 36-Monats-Follow-up; bei dem Endpunkt Diarrhoe zeigt sich sogar ein statistisch signifikanter Vorteil.

Insgesamt lässt deshalb sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil der Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich der Symptomatik feststellen

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie APHINITY von den Patienten berichtet mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben. Es wird jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte zu 2 verschiedenen Zeitpunkten betrachtet: Ende der anti-HER2-Therapie und 36-Monats-Follow-up.

Für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ zeigt sich zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up ein statistisch signifikanter Vorteil in der Behandlungsgruppe mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Das quantitative Ausmaß des Effektes ist gering.

In den weiteren Endpunkten „Globaler Gesundheitsstatus“, „Körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „Kognitive Funktion“, „Körperbild“, „Sexuelle Aktivität“ und „Freude an Sex“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil der Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie festgestellt.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Nahezu jeder Patient in der Studie APHINITY hat mindestens einmal ein unerwünschtes Ereignis (UE) erfahren, sowohl unter Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie als auch unter Behandlung mit Trastuzumab + Chemotherapie. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende UE*

In der Behandlungsgruppe mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie waren statistisch signifikant mehr Patienten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) betroffen.

#### *Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Unerwünschte Ereignissen, die entsprechend der CTCAE-Klassifikation als „schwere unerwünschte Ereignisse“ eingestuft wurden (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), traten statistisch signifikant häufiger unter Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie auf.

In der Subgruppenanalyse nach Regionen (mit den Subgruppen USA / Kanada, Asien / Pazifik, Westeuropa, Lateinamerika, andere) zeigen sich nur für die Regionen USA / Kanada und Asien / Pazifik statistisch signifikante Unterschiede, jedoch nicht für die Region Westeuropa. Bei der Region Westeuropa handelt es sich zwar um die für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung maßgebliche Region, jedoch erscheint es im vorliegenden Fall nicht sachgerecht, für die Bewertung der Ergebnisse zu schweren UE allein auf diese Subgruppe abzustellen, zumal dieser Subgruppeneffekt von den vorliegenden Studienergebnissen insgesamt nicht gestützt wird.

### *Therapieabbruch wegen UE*

Bei den Therapieabbrüchen wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Spezifische UE*

Für die Nutzenbewertung werden einzelne, als relevant erachtete unerwünschte Ereignisse, klassifiziert nach MedDRA Term SOC (System Organ Class) und PT (Preferred Term), herangezogen. Die Auswahl erfolgt nach der Methodik des IQWiG zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Zum anderen können auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik wurden vom IQWiG folgende spezifische UE ausgewählt:

#### *Herzinsuffizienz (schwerwiegend)*

In der APHINITY-Studie wurden alle symptomatischen Herzinsuffizienzen, die auf eine verminderte Auswurfleistung der linken Herzkammer zurückzuführen sind (*symptomatic left ventricular systolic dysfunction*) als schwerwiegendes UE (SUE) berichtet.

In der Behandlungsgruppe mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie trat statistisch signifikant häufiger eine schwerwiegende Herzinsuffizienz im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit Trastuzumab + Chemotherapie auf. Eine schwerwiegende Herzinsuffizienz stellt für die betroffenen Patientinnen und Patienten ein bedeutsames unerwünschtes Ereignis dar. Hinsichtlich der Anzahl an schwerwiegenden Herzinsuffizienzen in der APHINITY-Studie handelt es sich um ein seltenes Ereignis in beiden Behandlungsgruppen. Das Ausmaß des Unterschiedes in absoluten Zahlen ist gering.

Bei der schwerwiegenden Herzinsuffizienz kann es sich sowohl um eine reversible als auch um eine irreversible kardiale Schädigung handeln. Der Anteil irreversibler schwerwiegender Herzinsuffizienzen in der Studie APHINITY kann anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilt werden.

#### *Diarrhö (schwerwiegend und nicht-schwerwiegend)*

In der Behandlungsgruppe mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie trat statistisch signifikant häufiger eine schwerwiegend sowie nicht-schwerwiegende Diarrhö im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit Trastuzumab + Chemotherapie auf. Insbesondere der Unterschied bei den schwerwiegenden Diarrhoen ist patientenrelevant. Allerdings handelt es sich hierbei um ein unerwünschtes Ereignis, welches in der Regel zeitlich begrenzt und grundsätzlich behandelbar ist. Diese Auffassung wurde auch in den Stellungnahmen von medizinischen Experten im vorliegenden Verfahren vertreten.

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwerwiegend)*

In der Behandlungsgruppe mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie trat statistisch signifikant häufiger eine schwerwiegende Stoffwechsel- und Ernährungsstörung im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit Trastuzumab + Chemotherapie auf. Das Ausmaß des Unterschiedes in absoluten Zahlen ist gering.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen wird ein Nachteil festgestellt, wenn Pertuzumab zusätzlich zu Trastuzumab + Chemotherapie gegeben wird. Dieser Nachteil zeigt sich in der Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) sowie schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Im Detail zeigt sich dieser Nachteil unter anderem bei den schwerwiegenden kardialen Nebenwirkungen, denen nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bei der Behandlung mit Anthrazyklinen sowie den Anti-HER2-Antikörpern Pertuzumab und Trastuzumab allgemein eine hohe Bedeutung zukommt. Hier zeigt sich eine statistisch signifikante Zunahme von schwerwiegenden Herzinsuffizienzen unter der Zugabe von Pertuzumab zu Trastuzumab + Chemotherapie. Dieser Nachteil betrifft allerdings in absoluten Zahlen nur einen geringen Anteil der Patienten.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird ein geringerer Nutzen für die Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie festgestellt.

#### Endpunktübergreifende Ergebnisse:

##### Subgruppenergebnisse nach Alter der Patienten (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

In einzelnen Endpunkten zur Symptomatik (Übelkeit und Erbrechen (Ende der anti-HER2-Therapie), Appetitlosigkeit (Ende der anti-HER2-Therapie) sowie in einzelnen Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Körperliche Funktion (Ende der anti-HER2-Therapie), Rollenfunktion (36-Monats-Follow-up)) zeigt sich in der Subgruppenanalyse zum Merkmal Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Die Subgruppenergebnisse weisen auf ungünstigere Effekte in diesen Endpunkten für ältere Patienten ≥ 65 Jahre hin.

Diese Effektmodifikation zeigt sich in weiteren patientenrelevanten Endpunkten nicht.

Eine getrennte Aussage zum Zusatznutzen auf Basis der Subgruppenanalysen zum Merkmal Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) wird vom G-BA im vorliegenden Fall nicht vorgenommen. Eine starre Altersgrenze zur getrennten Ableitung eines Zusatznutzens (Patienten < 65 Jahre oder Patienten ≥ 65 Jahre) erscheint unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität problematisch. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein. Diese Auffassung wurde auch in den Stellungnahmen von medizinischen Experten im vorliegenden Verfahren vorgetragen.

## Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko liegen aus der Studie APHINITY Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie) vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität lassen die vorläufigen Daten für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ keine abschließende Bewertung der Effekte auf das Gesamtüberleben zu. Auf Basis der vorliegenden Daten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Für das Gesamtüberleben ist somit ein Zusatznutzen von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie nicht belegt.

Hinsichtlich der in der Studie aufgetretenen Rezidive der Erkrankung (operationalisiert in den Endpunkten DFS und Rezidivrate) zeigt sich ein statistisch signifikanter, im Ausmaß jedoch nur moderater positiver Effekt von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Bei der patientenberichteten Symptomatik lässt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil der Behandlung zwischen den Behandlungen feststellen.

Bei der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich im Endpunkt „Emotionale Funktion“ ein Vorteil in einem moderaten Ausmaß. Dieses Ergebnis zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stützt das Ergebnis zur Gesamtbewertung.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt sich ein Nachteil, wenn Pertuzumab zusätzlich zu Trastuzumab und Chemotherapie gegeben wird. Dieser Nachteil zeigt sich in der Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) sowie schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Im Detail zeigt sich bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet bedeutsamen kardialen Nebenwirkungen eine statistisch signifikante Zunahme schwerwiegender Herzinsuffizienzen. Dieser Nachteil betrifft allerdings in absoluten Zahlen nur einen geringen Anteil der Patienten.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse aus der Studie APHINITY zu allen patientenrelevanten Endpunkten steht der in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevante positive Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven in einem jedoch nur moderaten Ausmaß den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen, insbesondere bei den schwerwiegenden Nebenwirkungen, gegenüber. Die bedeutsamen Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Vorteil gegenüber den Nachteilen überwiegt. Somit wird für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer Studie. In dieser Studie wurde Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie in einem randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird, außer bei den Endpunkten zur patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, als niedrig eingeschätzt. Für die Endpunkte, die über die Symptom- und Funktionsskalen der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und -BR23 erhoben wurden, wird das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen. Dies ist mit einem hohen Anteil von über 10 % an Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation begründet, die nicht in die Auswertung eingingen.

Die oben dargelegte Abwägungsentscheidung zur Feststellung des Zusatznutzen basiert auf Seite der positiven als auch auf Seite der negativen Therapieeffekte auf quantitativ geringen Unterschieden im Ausmaß dieser Effekte. Hieraus resultiert eine relevante Unsicherheit hinsichtlich der Aussagesicherheit.

Die vorliegenden (Zwischen-) Ergebnisse insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven basieren, vor dem Hintergrund eines langen medianen Gesamtüberlebens beim frühen Brustkrebs, auf relativ geringen Ereigniszahlen und sind daher in ihrer Aussagekraft limitiert. Weitere geplante Interimsanalysen sowie die finale Analyse zum Gesamtüberleben aus der derzeit laufenden Studie APHINITY stehen noch aus.

Somit wird trotz des insgesamt geringen Verzerrungspotenzial auf der Studien- und Endpunktebene die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur vorliegenden Nutzenbewertung von Pertuzumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Die vorliegenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Rezidiven basieren auf dem primären Datenschnitt zum 19.12.2016 der Studie APHINITY. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts betrug die Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens und der aufgetretenen Rezidiven ca. 3,8 Jahre im Median. Aufgrund der relativ geringen Ereigniszahlen ist die Aussagekraft limitiert. Die Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens und der Rezidive ist in der Studie APHINITY bis 10 Jahre nach Randomisierung geplant. Weitere geplante Interimsanalysen sind ca. 2,5 Jahre und ca. 5 Jahre nach der Primäranalyse geplant.

Da weitere klinische Daten aus der Studie APHINITY erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen.

##### Auflage der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung von Pertuzumab nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie APHINITY, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, zum geplanten Datenschnitt ca. 5 Jahre nach der Primäranalyse vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 02. Januar 2022 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Pertuzumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Pertuzumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Pertuzumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

## **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).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl ist potenziell unterschätzt, da für die Ausgangspopulation für das Jahr 2018 ausschließlich die Anzahl der Brustkrebs-Neuerkrankungen herangezogen werden. Es ist nicht auszuschließen, dass Patientinnen und Patienten, die vor dem aktuellen Jahr diagnostiziert wurden, im aktuellen Jahr die Kriterien des Anwendungsgebiets von Pertuzumab in der Adjuvanz erfüllen.

Zudem wurden bei der Ermittlung der Ausgangspopulation neoadjuvant behandelbare Patientinnen und Patienten von vornherein ausgeschlossen. Den Therapieempfehlungen in Leitlinien entsprechend ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass auch nach einer neoadjuvanten Behandlung eine zusätzliche adjuvante Behandlung angezeigt sein kann.

Die Feststellung, dass die Anzahl der Patienten potenziell unterschätzt ist, trifft für die Annahme zu, dass die Unterschätzung nicht durch teilweise bestehende Unsicherheiten aufgewogen wird.

## **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: 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.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2018).

### *Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab / Trastuzumab*

Laut Fachinformation ist Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab für insgesamt ein Jahr (bis zu 18 Zyklen oder bis zum Rezidiv oder bis zum Auftreten nicht beherrschbarer Toxizität, je nachdem, was zuerst eintritt) als Teil eines vollständigen Behandlungsschemas bei Brustkrebs im Frühstadium, unabhängig vom Zeitpunkt der Operation, zu verabreichen. Pertuzumab und Trastuzumab sind an Tag 1 des ersten taxanhaltigen Zyklus zu starten und sollten auch dann weitergeführt werden, wenn die Chemotherapie beendet wird.

Somit werden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten 18 Zyklen zugrunde gelegt. Der 18. Zyklus beginnt noch im Zeitraum eines Jahres und die Anwendung von Pertuzumab und Trastuzumab erfolgt an Tag 1 dieses Zyklus. Dementsprechend werden für die Behandlung mit Trastuzumab im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls 18 Zyklen zugrunde gelegt, was mit den Angaben in der Fachinformation zu Trastuzumab im Einklang steht und der Anwendung im Vergleichsarm der Studie APHINITY entspricht.

### *Trastuzumab*

Die Angaben zu Trastuzumab basieren auf der intravenösen (i.v.) Applikation.

### *Chemotherapieregime*

Die Angaben zu den Chemotherapieregimen basieren auf den Dosierungen in der Zulassungsstudie APHINITY.

### *Carboplatin*

Im Anthrazyklin-freien Therapieschema wird die Dosis individuell unter Berücksichtigung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR]) ermittelt. Für die vorliegenden Therapiekosten wird die mediane verabreichte Carboplatin-Dosis pro Zyklus in der Studie APHINITY herangezogen: 649 mg im Pertuzumab-Arm und auf 660 mg im Kontroll-Arm.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pertuzumab	Initialdosis	1,0	1,0	1,0
	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	17	1,0	17
+ Trastuzumab	Initialdosis	1,0	1,0	1,0
	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	17	1,0	17
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieprogramme:				
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)				
5-Fluorouracil	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	3 bis 4	1,0	3 bis 4
Epirubicin	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	3 bis 4	1,0	3 bis 4
Cyclophosphamid	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	3 bis 4	1,0	3 bis 4
Docetaxel	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	3 bis 4	1,0	3 bis 4
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	In Zyklen (Zyklus = 1 Woche)	12,0	1,0	12,0

*(Fortsetzung)*

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/Patient/ Jahr
<b>+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)</b>				
5-Fluorouracil	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	3 bis 4	1,0	3 bis 4
Doxorubicin	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	3 bis 4	1,0	3 bis 4
Cyclophosphamid	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	3 bis 4	1,0	3 bis 4
Docetaxel	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	3 bis 4	1,0	3 bis 4
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	In Zyklen (Zyklus = 1 Woche)	12,0	1,0	12,0
<b>+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w) <i>oder</i> Paclitaxel (q3w)</b>				
Doxorubicin	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	4	1,0	4
Cyclophosphamid	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	4	1,0	4
Docetaxel	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	3 bis 4	1,0	3 bis 4
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	In Zyklen (Zyklus = 1 Woche)	12,0	1,0	12,0
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q3w)	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	4	1,0	4
<b>+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)</b>				
Epirubicin	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	4	1,0	4
Cyclophosphamid	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	4	1,0	4
Docetaxel	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	3 bis 4	1,0	3 bis 4
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	In Zyklen (Zyklus = 1 Woche)	12,0	1,0	12,0
<b>+ Docetaxel + Carboplatin</b>				
Docetaxel	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	6	1	6
Carboplatin	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	6	1	6

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/Patient/ Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Trastuzumab	Initialdosis	1,0	1,0	1,0
	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	17	1,0	17
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieregime:				
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)				
5-Fluorouracil	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	3 bis 4	1,0	3 bis 4
Epirubicin	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	3 bis 4	1,0	3 bis 4
Cyclophosphamid	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	3 bis 4	1,0	3 bis 4
Docetaxel	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	3 bis 4	1,0	3 bis 4
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	In Zyklen (Zyklus = 1 Woche)	12,0	1,0	12,0
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)				
5-Fluorouracil	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	3 bis 4	1,0	3 bis 4
Doxorubicin	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	3 bis 4	1,0	3 bis 4
Cyclophosphamid	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	3 bis 4	1,0	3 bis 4
Docetaxel	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	3 bis 4	1,0	3 bis 4
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	In Zyklen (Zyklus = 1 Woche)	12,0	1,0	12,0

(Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/Patient/ Jahr
<b>+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w) <i>oder</i> Paclitaxel (q3w)</b>				
Doxorubicin	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	4	1,0	4
Cyclophosphamid	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	4	1,0	4
Docetaxel	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	3 bis 4	1,0	3 bis 4
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	In Zyklen (Zyklus = 1 Woche)	12,0	1,0	12,0
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q3w)	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	4	1,0	4
<b>+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)</b>				
Epirubicin	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	4	1,0	4
Cyclophosphamid	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	4	1,0	4
Docetaxel	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	3 bis 4	1,0	3 bis 4
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	In Zyklen (Zyklus = 1 Woche)	12,0	1,0	12,0
<b>+ Docetaxel + Carboplatin</b>				
Docetaxel	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	6	1	6
Carboplatin	In Zyklen (Zyklus = 3 Wochen)	6	1	6

## Verbrauch:

Die Angaben zu den Dosierungen beziehen sich auf die Anwendungen bei Frauen, da Brustkrebs bei Männern relativ selten vorkommt. Die Körperoberfläche wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts für Frauen von 68,7 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,66 m laut Mikrozensus 2017 = 1,76 m<sup>2</sup> errechnet.<sup>3</sup>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Pertuzumab	<i>Initialdosis:</i>				
	840 mg	840 mg	2 x 420 mg	1	2 x 420 mg
	<i>Erhaltungsdosis:</i>				
	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	17	17 x 420 mg
+ Trastuzumab	<i>Initialdosis:</i>				
	8 mg/kg	549,6 mg	1 x 600 mg	1	1 x 600 mg
	<i>Erhaltungsdosis:</i>				
	6 mg/kg	412,2 mg	1 x 420 mg	17	17 x 420 mg
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieeregime:					
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC) + Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)					
5-Fluorouracil	500 - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 - 1056 mg	1 x 1000 mg bis 2 x 1000 mg	3 bis 4	3 x 1000 mg bis 8 x 1000 mg
Epirubicin	90 - 120 mg/m <sup>2</sup>	158,4 - 211,2 mg	1 x 150 mg 1 x 10 mg bis 1 x 200 mg 1 x 20 mg	3 bis 4	3 x 150 mg 3 x 10 mg bis 4 x 200 mg 4 x 20 mg
Cyclophosphamid	500 - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 - 1056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	3 bis 4	54 x 50 mg bis 88 x 50 mg
Docetaxel	75 - 100 mg/m <sup>2</sup>	132 - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 160 mg 1 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 160 mg 4 x 20 mg
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m <sup>2</sup>	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg

(Fortsetzung)

<sup>3</sup> Quelle: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018:

[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse/5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse/5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)</b>					
5-Fluorouracil	500 - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 - 1056 mg	1 x 1000 mg bis 2 x 1000 mg	3 bis 4	3 x 1000 mg bis 8 x 1000 mg
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup>	88 mg	1 x 100 mg	3 bis 4	3 x 100 mg bis 4 x 100 mg
Cyclophosphamid	500 - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 - 1056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	3 bis 4	54 x 50 mg bis 88 x 50 mg
Docetaxel	75 - 100 mg/m <sup>2</sup>	132 - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 160 mg 1 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 160 mg 4 x 20 mg
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m <sup>2</sup>	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
<b>+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w) <i>oder</i> Paclitaxel (q3w)</b>					
Doxorubicin	60 mg/m <sup>2</sup>	105,6 mg	1 x 100 mg 1 x 10 mg	4	4 x 100 mg 4 x 10 mg
Cyclophosphamid	500 - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 - 1056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	4	72 x 50 mg bis 88 x 50 mg
Docetaxel	75 - 100 mg/m <sup>2</sup>	132 - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 160 mg 1 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 160 mg 4 x 20 mg
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m <sup>2</sup>	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q3w)	175 – 225 mg/m <sup>2</sup>	308 - 396 mg	1 x 300 mg 1 x 30 mg bis 1 x 300 mg 1 x 100 mg	4	4 x 300 mg 4 x 30 mg bis 4 x 300 mg 4 x 100 mg

(Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
<b>+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)</b>					
Epirubicin	90 - 120 mg/m <sup>2</sup>	158,4 - 211,2 mg	1 x 150 mg 1 x 10 mg bis 1 x 200 mg 1 x 20 mg	4	4 x 150 mg 4 x 10 mg bis 4 x 200 mg 4 x 20 mg
Cyclophosphamid	500 - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 - 1056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	4	72 x 50 mg bis 88 x 50 mg
Docetaxel	75 - 100 mg/m <sup>2</sup>	132 - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 160 mg 1 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 160 mg 4 x 20 mg
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m <sup>2</sup>	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
<b>+ Docetaxel + Carboplatin</b>					
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	132 mg	1 x 140 mg	6	6 x 140 mg
Carboplatin	individuell <sup>4</sup>	649 mg <sup>5</sup>	1 x 600 mg 1 x 50 mg	6	6 x 600 mg 6 x 50 mg

(Fortsetzung)

<sup>4</sup> unter Berücksichtigung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR])

<sup>5</sup> mediane verabreichte Carboplatin-Dosis pro Zyklus in der APHINITY Studie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Trastuzumab	<i>Initialdosis:</i>				
	8 mg/kg	549,6 mg	1 x 600 mg	1	1 x 600 mg
	<i>Erhaltungsdosis:</i>				
	6 mg/kg	412,2 mg	1 x 420 mg	17	17 x 420 mg
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieregime:					
<b>+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC) + Docetaxel oder Paclitaxel (q1w)</b>					
5-Fluorouracil	500 - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 - 1056 mg	1 x 1000 mg bis 2 x 1000 mg	3 bis 4	3 x 1000 mg bis 8 x 1000 mg
Epirubicin	90 - 120 mg/m <sup>2</sup>	158,4 - 211,2 mg	1 x 150 mg 1 x 10 mg bis 1 x 200 mg 1 x 20 mg	3 bis 4	3 x 150 mg 3 x 10 mg bis 4 x 200 mg 4 x 20 mg
Cyclophosphamid	500 - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 - 1056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	3 bis 4	54 x 50 mg bis 88 x 50 mg
Docetaxel	75 - 100 mg/m <sup>2</sup>	132 - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 160 mg 1 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 160 mg 4 x 20 mg
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m <sup>2</sup>	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
<b>+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC), Docetaxel oder Paclitaxel (q1w)</b>					
5-Fluorouracil	500 - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 - 1056 mg	1 x 1000 mg bis 2 x 1000 mg	3 bis 4	3 x 1000 mg bis 8 x 1000 mg
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup>	88 mg	1 x 100 mg	3 bis 4	3 x 100 mg bis 4 x 100 mg
Cyclophosphamid	500 - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 - 1056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	3 bis 4	54 x 50 mg bis 88 x 50 mg
Docetaxel	75 - 100 mg/m <sup>2</sup>	132 - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 160 mg 1 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 160 mg 4 x 20 mg
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m <sup>2</sup>	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg

(Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
<b>+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel oder Paclitaxel (q1w) oder Paclitaxel (q3w)</b>					
Doxorubicin	60 mg/m <sup>2</sup>	105,6 mg	1 x 100 mg 1 x 10 mg	4	4 x 100 mg 4 x 10 mg
Cyclophosphamid	500 - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 - 1056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	4	72 x 50 mg bis 88 x 50 mg
Docetaxel	75 - 100 mg/m <sup>2</sup>	132 - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 160 mg 1 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 160 mg 4 x 20 mg
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m <sup>2</sup>	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q3w)	175 – 225 mg/m <sup>2</sup>	308 - 396 mg	1 x 300 mg 1 x 30 mg bis 1 x 300 mg 1 x 100 mg	4	4 x 300 mg 4 x 30 mg bis 4 x 300 mg 4 x 100 mg
<b>+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel oder Paclitaxel (q1w)</b>					
Epirubicin	90 - 120 mg/m <sup>2</sup>	158,4 - 211,2 mg	1 x 150 mg 1 x 10 mg bis 1 x 200 mg 1 x 20 mg	4	4 x 150 mg 4 x 10 mg bis 4 x 200 mg 4 x 20 mg
Cyclophosphamid	500 - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 - 1056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	4	72 x 50 mg bis 88 x 50 mg
Docetaxel	75 - 100 mg/m <sup>2</sup>	132 - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 160 mg 1 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 160 mg 4 x 20 mg
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m <sup>2</sup>	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
<b>+ Docetaxel + Carboplatin</b>					
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	132 mg	1 x 140 mg	6	6 x 140 mg
Carboplatin	individuell <sup>6</sup>	660 mg <sup>7</sup>	1 x 600 mg 2 x 50 mg	6	6 x 600 mg 12 x 50 mg

<sup>6</sup> unter Berücksichtigung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR])

<sup>7</sup> mediane verabreichte Carboplatin-Dosis pro Zyklus in der APHINITY Studie

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Pertuzumab	420 mg	2.948,44 €	1,77 €	165,11 €	2.781,56 €
Trastuzumab	420 mg	2.215,89 €	1,77 €	123,28 €	2.090,84 €
Trastuzumab	600 mg	2.545,21 €	1,77 €	142,08 €	2.401,36 €
Docetaxel	20 mg	172,35 €	1,77 €	7,66 €	162,92 €
Docetaxel	140 mg	1.145,68 €	1,77 €	53,85 €	1.090,06 €
Docetaxel	160 mg	1.397,30 €	1,77 €	175,44 €	1.220,09 €
Paclitaxel	30 mg	115,16 €	1,77 €	4,94 €	108,45 €
Paclitaxel	100 mg	360,21 €	1,77 €	16,57 €	341,87 €
Paclitaxel	150 mg	535,25 €	1,77 €	24,88 €	508,60 €
Paclitaxel	300 mg	1.060,39 €	1,77 €	49,80 €	1.008,82 €
Doxorubicin	10 mg	39,98 € <sup>8</sup>	1,77 €	2,29 €	35,92 €
Doxorubicin	20 mg	68,41 € <sup>8</sup>	1,77 €	4,54 €	62,10 €
Doxorubicin	5 x 50 mg	681,82 € <sup>8</sup>	1,77 €	53,06 €	626,99 €
Doxorubicin	100 mg	285,46 € <sup>8</sup>	1,77 €	0 €	283,69 €
Epirubicin	10 mg	39,12 €	1,77 €	1,34 €	36,01 €
Epirubicin	20 mg	68,23 €	1,77 €	2,72 €	63,74 €
Epirubicin	150 mg	445,06 €	1,77 €	20,60 €	422,69 €
Epirubicin	200 mg	591,36 €	1,77 €	27,54 €	562,05 €
Cyclophosphamid	100 x 50 mg	49,46 € <sup>8</sup>	1,77 €	3,04 €	44,65 €
Fluorouracil	5 x 1000 mg	37,12 € <sup>8</sup>	1,77 €	2,07 €	33,28 €
Carboplatin	1 x 50 mg	34,33 €	1,77 €	1,11 €	31,45 €
Carboplatin	1 x 600 mg	300,51 €	1,77 €	13,74 €	285,00 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für

---

<sup>8</sup> Festbetrag

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Rechtshängiger Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) 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 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 17. März 2016, eingegangen am 18. März 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Mai 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 19. Mai 2016 statt.

Am 20. Juni 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Satz 2 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pertuzumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Juni 2018 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. September 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 5. November 2018 statt.

Mit Schreiben vom 5. November 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. November 2018 übermittelt.

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 11. Dezember 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Oktober 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. November 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. November 2018 04. Dezember 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Dezember 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken