

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh
mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz)

Vom 15. Juli 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pertuzumab/Trastuzumab(Phesgo) 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.....	12
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung.....	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	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	24
4.	Verfahrensablauf	24

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Pertuzumab/Trastuzumab ist der 1. Februar 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Januar 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA (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/Trastuzumab 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab 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/Trastuzumab (Phesgo) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.07.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur adjuvanten Behandlung des HER2 positiven, frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Paclitaxel, Vincristin, Trastuzumab, Trastuzumab Emtansin sowie Pertuzumab zur Verfügung.

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

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms bzw. im Rahmen einer endokrinen Therapie.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine Strahlentherapie in Betracht.

- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Pertuzumab – Beschluss vom 20. Dezember 2018 (befristet bis 1. Oktober 2022)

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung - § 4 Ausgeschlossene Methoden, in Kraft getreten am 19. Dezember 2019:

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Übereinstimmend empfehlen aktuelle nationale sowie internationale Leitlinien für die adjuvante Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebses eine gegen HER2 gerichtete Therapie mit Trastuzumab. Trastuzumab ist dabei in ein Chemotherapie-regime 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 zugrundeliegenden Leitlinien werden verschiedene Anthrazyklin-freie und Anthrazyklin-haltige Behandlungsprotokolle aufgeführt, die grundsätzlich als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 in Kombination mit einem Taxan. Die kardialen Funktionen sind engmaschig zu überwachen.

Die adjuvante Strahlentherapie hat im vorliegenden Anwendungsgebiet einen hohen Stellenwert, insbesondere bei einem hohen Rezidivrisiko. Eine Strahlentherapie ist jedoch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Einsatz einer Strahlentherapie als patientenindividuelle Therapieoption bleibt davon unberührt.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde der Wirkstoff Pertuzumab bewertet. Pertuzumab ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Mit Beschluss des G-BA vom 20. Dezember 2018 wurde für Pertuzumab in der adjuvanten Therapiesituation ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend – festgestellt. Der Beschluss wurde insbesondere aufgrund noch ausstehender Daten zum Gesamtüberleben und zu Rezidiven im Rahmen der Studie APHINITY zum 1. Oktober 2022 befristet. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz wird der Wirkstoff Pertuzumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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 und Patienten 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/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Im Rahmen der Zulassung der subkutanen (s.c.) Fixkombination von Pertuzumab/Trastuzumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Bio- und Wirkäquivalenz der s.c. Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab und der freien intravenösen Kombination Pertuzumab + Trastuzumab mit der Studie FeDeriCa nachgewiesen. Der pharmazeutische Unternehmer leitet den Zusatznutzen deswegen unabhängig von der Darreichungsform ab. Für den Nachweis des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko legt der pharmazeutische Unternehmer daher Ergebnisse der Studie APHINITY vor, die auch der bereits durchgeführten Nutzenbewertung von Pertuzumab in freier Kombination mit Trastuzumab zugrunde lag². Der G-BA sieht diese Daten als geeignet an und legt sie der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde.

²<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/376/>

APHINITY ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie, in der Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie mit Placebo + Trastuzumab + Chemotherapieregime verglichen wird. In die derzeit noch laufende globale Studie, die im November 2011 startete, wurden Erwachsene mit einem HER2-positivem frühem Brustkrebs eingeschlossen. Vor Studienbeginn wurden die Primärtumore und ggf. befallene Lymphknoten operativ vollständig reseziert.

Die 4805 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden 1:1 in den Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie-Arm und in den Trastuzumab + Placebo + Chemotherapie-Arm randomisiert. 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.

Dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pertuzumab entsprechend wird für die Nutzenbewertung die relevante Teilpopulation der Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv und Hormorezeptor-negativ) mit n=1811 Erwachsenen im Interventionsarm und n= 1823 Erwachsenen betrachtet. Der pharmazeutische Unternehmer stellt für diese Teilpopulation in seinem Dossier die Studienergebnisse dar.

Die APHINITY-Studie wird in 548 Studienzentren in 42 Ländern in Nord- und Südamerika, Europa, Südafrika und Asien durchgeführt.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der a priori geplanten Datenschnitte vom 19.12.2016 und 19.06.2019. 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

Das Gesamtüberleben war in der Studie APHINITY als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird infolgedessen kein Zusatznutzen festgestellt.

Die finale Analyse zum Gesamtüberleben aus der derzeit laufenden Studie steht noch aus.

Zur Validität des Endpunktes DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben

In seinem Dossier für Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer eine Surrogatvalidierung SV2 zur Validität des Endpunktes Krankheitsfreies Überleben (DFS; *Disease-free survival*) als Surrogat für das Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten 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 Surrogatvalidierung SV2 (basierend auf Saad et al.³) nicht geeignet ist, die Validität von DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Situation zu untersuchen. So sind

³ Saad et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2019; 20(3): 361-370

die Einschlusskriterien der Validierungsstudie nicht geeignet, da die dort definierte Vergleichstherapie Anti-HER2-Therapien in zugelassenen Dosierungen und Therapiedauer systematisch ausschließt. Ferner ist die Informationsbeschaffung des pharmazeutischen Unternehmers nicht geeignet, da sie auf den nicht geeigneten Einschlusskriterien der Studie Saad 2019 beruht und folglich nicht geeignet ist, um relevante Studien in der vorliegenden Fragestellung zu identifizieren.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte Surrogatvalidierungsstudie entspricht zudem derjenigen Analyse, die der pharmazeutische Unternehmer in einem vorhergehenden Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet vorgelegt hatte (Zitat Trastuzumab-Emtansin 2020-01-15-D-498). Diese hatte der G-BA bereits im genannten Verfahren als ungeeignet bewertet (Zitat Trastuzumab-Emtansin 2020-01-15-D-498).

Somit können keine Aussagen zur Validität des DFS als Surrogatendpunkt für den Endpunkt Gesamtüberleben abgeleitet werden. Der Endpunkt DFS geht als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt in die vorliegende Bewertung ein.

Morbidität

Rezidive (Ereignisrate und Krankheitsfreies Überleben)

Die Erkrankten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt: adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion der Primärtumore und ggf. befallener Lymphknoten. Verbleibende Tumorzellen können 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.

Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten:

- Ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv
- Ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv
- Fernrezidiv
- Kontralateraler invasiver Brustkrebs
- Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)
- Duktales Karzinom in situ (ipsilateral oder kontralateral)
- Tod jeglicher Ursache

Der Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate, beschreibt den Anteil an Personen mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt DFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).

Für die vorliegende Bewertung werden die Endpunkte Rezidive (Ereignisrate) sowie Krankheitsfreies Überleben (DFS) herangezogen.

Rezidive (Ereignisrate)

Für die Rezidivrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie. Der Endpunkt Rezidivrate umfasst die gleichen Einzelkomponenten und somit die gleichen Rezidivereignisse sowie Todesfälle vor Rezidivereignis als weitere Komponente wie der Endpunkt DFS.

Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten positiven Effekt für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie.

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

Symptomatik

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie APHINITY die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 eingesetzt.

Für die vorliegende Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen. Es werden zwei verschiedene Zeitpunkte betrachtet: Ende der anti-HER2-Therapie und 36-Monats-Follow-up.

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitlosigkeit zeigten sich zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie statistisch signifikante Nachteile von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie. 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.

Für die weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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 diese nachteiligen Effekte nicht mehr zum Zeitpunkt des 36-Monats-Follow-up; bei dem Endpunkt Diarrhoe zeigt sich sogar ein statistisch signifikanter Vorteil. Hinsichtlich der Symptomatik lässt sich insgesamt deshalb weder ein Vorteil noch ein Nachteil durch die Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie feststellen.

Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie APHINITY die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Ergänzungsmoduls QLQ-BR23 eingesetzt.

Für die vorliegende Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen. Es werden zwei verschiedene Zeitpunkte 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 Unterschied zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Das quantitative Ausmaß des Effektes ist gering.

In den weiteren Endpunkten liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

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

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Nahezu jede Person in der Studie APHINITY hat mindestens einmal ein UE erfahren, sowohl unter Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie als auch unter der Behandlung mit Trastuzumab + Chemotherapie.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie.

Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)

Es zeigte sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie.

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.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Spezifische UE

Die Auswahl spezifischer UE erfolgte durch das IQWiG anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Es ergab sich für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich des spezifischen schweren UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC).

Demgegenüber zeigte sich für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie ein statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der spezifischen UE Diarrhö (PT), Pruritus (PT), Herzinsuffizienz (PT,) sowie des spezifischen schweren UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) Anämie (PT), Diarrhö (PT), Stomatitis (PT), Ermüdung (PT), Leukozytenzahl erniedrigt (PT) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC).

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.

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.

Zusammenfassend zeigt sich ein Nachteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie durch eine Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) sowie schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 . Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE ein Nachteil unter anderem bei den schwerwiegenden kardialen Nebenwirkungen. Der Kardiotoxizität kommt bei der Behandlung mit Anthrazyklinen sowie den Anti-HER2-Antikörpern Pertuzumab und Trastuzumab allgemein eine hohe Bedeutung zu. In der vorliegenden Nutzenbewertung zeigt sich eine statistisch signifikante Zunahme von schwerwiegenden Herzinsuffizienzen unter der Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Dieser Nachteil betrifft allerdings in absoluten Zahlen nur einen geringen Anteil der Patienten. In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen wird ein bedeutsamer Nachteil für Pertuzumab + 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)) und bei den Nebenwirkungen im Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes (SOC, schwere UE) 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 nicht in weiteren patientenrelevanten Endpunkten.

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 (Personen < 65 Jahre oder ≥ 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 / Fazit

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die s.c. Fixkombination Pertuzumab/ Trastuzumab bewertet. Im Rahmen der Zulassung der s.c. Fixkombination wurde die Bio- und Wirk-äquivalenz im Vergleich zur freien intravenösen Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab gezeigt. Die vorliegende Bewertung basiert daher auf den Daten zur freien Kombination aus der Studie APHINITY.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/ Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie liegen aus der Studie APHINITY Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Trastuzumab + Chemotherapie) vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen noch nicht erreicht, finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit ein Zusatznutzen nicht belegt.

Für die aufgetretenen Rezidive, dargestellt als Rezidivrate und DFS, zeigen sich statistisch signifikant weniger Rezidive für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie. Das Ausmaß dieses Effektes wird als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine moderate Verbesserung bewertet. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Hinsichtlich der in der Studie erhobenen Symptomatik lässt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil durch die Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie feststellen.

Bezüglich 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.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) ergibt sich ein Nachteil durch die Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. 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 Nebenwirkungen wird ein bedeutsamer Nachteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung 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.

Der G-BA kommt daher in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der Vorteil gegenüber den Nachteilen überwiegt. Somit wird festgestellt, dass ein geringer Zusatznutzen für Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie APHINITY.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Außer bei den Endpunkten zur patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Für die Endpunkte, die über die Symptom- und Funktionskalen 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 und der negativen Therapieeffekte auf quantitativ geringen Unterschieden im Ausmaß dieser Effekte. Hieraus resultiert eine relevante Unsicherheit hinsichtlich der Aussagesicherheit.

Die vorliegenden Ergebnisse insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven basieren auf 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/ Trastuzumab 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 zweiten Datenschnitt zum 19.06.2019 der Studie APHINITY. Die Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens und der Rezidive ist in der Studie APHINITY bis 10 Jahre nach Randomisierung geplant. Eine weitere geplante Interimsanalyse ist 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/ Trastuzumab 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 1. Oktober 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/ Trastuzumab 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/ Trastuzumab 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/ Trastuzumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Phesgo mit der s.c. Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie.

Die Wirkstoffkombination Pertuzumab/Trastuzumab ist zugelassen zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ein Therapieschema; Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend, vom G-BA bestimmt.

Im Rahmen der Zulassung der s.c. Fixkombination wurde die Bio- und Wirkäquivalenz im Vergleich zur freien intravenösen Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab gezeigt. Die vorliegende Bewertung basiert daher auf den Daten zur freien Kombination aus der Studie APHINITY, in der Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie mit Trastuzumab + Chemotherapie verglichen wird.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Für die Rezidive, dargestellt als Rezidivrate und DFS, zeigen sich statistisch signifikant weniger Rezidive für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Bei der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität lassen sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil zwischen den Behandlungen feststellen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen liegt ein bedeutsamer Nachteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor. Dieser Nachteil zeigt sich in der Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 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 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.

Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der Vorteil gegenüber den Nachteilen überwiegt. Es wird festgestellt, dass ein geringer Zusatznutzen für die s.c. Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko vorliegt.

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene, außer bei patientenberichteten Endpunkten, wird als niedrig eingestuft. Die positiven und negativen Therapieeffekte basieren auf quantitativ geringen Unterschieden im Ausmaß dieser Effekte. Daraus resultiert eine relevante Unsicherheit hinsichtlich der Aussagesicherheit, die daher als Anhaltspunkt eingestuft wird.

Der Beschluss ist bis zum 1. Oktober 2022 befristet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und 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 2021 ausschließlich die Anzahl der Brustkrebs-Neuerkrankungen herangezogen werden. Es ist nicht auszuschließen, dass Erkrankte, 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 Erkrankte 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 Patientenzahl 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 Phesgo (Wirkstoff: Pertuzumab/Trastuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. April 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/phesgo-epar-product-information_de.pdf

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

Pertuzumab/Trastuzumab 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: 15. Juni 2021).

Pertuzumab/Trastuzumab und Trastuzumab

Laut Fachinformation ist Pertuzumab /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/

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/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.

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 m² errechnet.⁴

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pertuzumab/Trastuzumab	1 x alle 21 Tage	18	1	18
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieregime:				
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)				
5-Fluorouracil	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
<i>oder</i>				

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)				
5-Fluorouracil	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	4	1	4
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	4	1	4
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)				
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	4	1	4
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	4	1	4
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12
+ Docetaxel + Carboplatin				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Trastuzumab	1 x alle 21 Tage	18	1	18
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieregime:				
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)				
5-Fluorouracil	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
5-Fluorouracil	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	4	1	4
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	4	1	4
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)				
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	4	1	4
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	4	1	4
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12
+ Docetaxel + Carboplatin				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	6	1	6

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pertuzumab/Trastuzumab	Zyklus 1: 1200 mg/600 mg	1200 mg/600 mg	1 x 1200 mg/600 mg	1	1 x 1200 mg/600 mg +
	ab Zyklus 2: 600 mg/600 mg	600 mg/600 mg	1 x 600 mg/600 mg	17	17 x 600 mg/600 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieregime:					
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC) + Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)					
5-Fluorouracil	500 - 600 mg/m ²	880 - 1056 mg	1 x 1 000 mg bis 2 x 1 000 mg	3 bis 4	3 x 1 000 mg bis 8 x 1 000 mg
Epirubicin	90 - 120 mg/m ²	158,4 - 211,2 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg bis 1 x 200 mg + 1 x 20 mg	3 bis 4	3 x 100 mg + 3 x 50 mg + 3 x 10 mg bis 4 x 200 mg + 4 x 20 mg
Cyclophosphamid	500 - 600 mg/m ²	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 ²	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 ²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)					
5-Fluorouracil	500 - 600 mg/m ²	880 - 1056 mg	1 x 1 000 mg bis 2 x 1 000 mg	3 bis 4	3 x 1 000 mg bis 8 x 1 000 mg
Doxorubicin	50 mg/m ²	88 mg	1 x 100 mg	3 bis 4	3 x 100 mg bis 4 x 100 mg
Cyclophosphamid	500 - 600 mg/m ²	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 ²	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 ²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)					
Doxorubicin	60 mg/m ²	105,6 mg	1 x 100 mg 1 x 10 mg	4	4 x 100 mg 4 x 10 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cyclophosphamid	500 - 600 mg/m ²	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 ²	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 ²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)					
Epirubicin	90 - 120 mg/m ²	158,4 - 211,2 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg bis 1 x 200 mg + 1 x 20 mg	4	4 x 100 mg + 4 x 50 mg + 4 x 10 mg bis 4 x 200 mg + 4 x 20 mg
Cyclophosphamid	500 - 600 mg/m ²	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 ²	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 ²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ Docetaxel + Carboplatin					
Docetaxel	75 mg/m ²	132 mg	1 x 140 mg	6	6 x 140 mg
Carboplatin	individuell ⁵	649 mg ⁶	1 x 600 mg 1 x 50 mg	6	6 x 600 mg 6 x 50 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trastuzumab	Zyklus 1: 8 mg/kg ab Zyklus 2: 6 mg/kg	549,6 mg 412,2 mg	1 x 420 mg + 1 x 150 mg 1 x 420 mg	1 17	1 x 420 mg + 1 x 150 mg 17 x 420 mg
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieregime:					
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC) + Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)					

⁵ unter Berücksichtigung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR])

⁶ mediane verabreichte Carboplatin-Dosis pro Zyklus in der APHINITY Studie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
5-Fluorouracil	500 - 600 mg/m ²	880 - 1056 mg	1 x 1 000 mg bis 2 x 1 000 mg	3 bis 4	3 x 1 000 mg bis 8 x 1 000 mg
Epirubicin	90 - 120 mg/m ²	158,4 - 211,2 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg bis 1 x 200 mg + 1 x 20 mg	3 bis 4	3 x 100 mg + 3 x 50 mg + 3 x 10 mg bis 4 x 200 mg + 4 x 20 mg
Cyclophosphamid	500 - 600 mg/m ²	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 ²	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 ²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)					
5-Fluorouracil	500 - 600 mg/m ²	880 - 1056 mg	1 x 1 000 mg bis 2 x 1 000 mg	3 bis 4	3 x 1 000 mg bis 8 x 1 000 mg
Doxorubicin	50 mg/m ²	88 mg	1 x 100 mg	3 bis 4	3 x 100 mg bis 4 x 100 mg
Cyclophosphamid	500 - 600 mg/m ²	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 ²	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 ²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)					
Doxorubicin	60 mg/m ²	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 ²	880 - 1056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	4	72 x 50 mg bis 88 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Docetaxel	75 - 100 mg/m ²	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 ²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)					
Epirubicin	90 - 120 mg/m ²	158,4 - 211,2 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg bis 1 x 200 mg + 1 x 20 mg	4	4 x 100 mg + 4 x 50 mg + 4 x 10 mg bis 4 x 200 mg + 4 x 20 mg
Cyclophosphamid	500 - 600 mg/m ²	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 ²	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 ²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ Docetaxel + Carboplatin					
Docetaxel	75 mg/m ²	132 mg	1 x 140 mg	6	6 x 140 mg
Carboplatin	individuell ⁷	660 mg ⁸	1 x 600 mg 2 x 50 mg	6	6 x 600 mg 12 x 50 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

⁷ unter Berücksichtigung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR])

⁸ mediane verabreichte Carboplatin-Dosis pro Zyklus in der APHINITY Studie

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab 600 mg Pertuzumab 600 mg	1 ILO	5 385,83 €	1,77 €	304,31 €	5 079,75 €
Pertuzumab 1200 mg Trastuzumab 600 mg	1 ILO	8 107,65 €	1,77 €	459,75 €	7 646,13 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,38 €	1,77 €	1,11 €	31,50 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Cyclophosphamid 50 mg ⁹	100 UTA	49,52 €	1,77 €	0,00 €	47,75 €
Docetaxel 140 mg	1 IFK	1 145,74 €	1,77 €	53,85 €	1 090,12 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	1 397,36 €	1,77 €	175,44 €	1 220,15 €
Docetaxel 20 mg	1 IFK	172,41 €	1,77 €	7,66 €	162,98 €
Doxorubicin 10 mg ⁹	1 IFK	40,04 €	1,77 €	2,29 €	35,98 €
Doxorubicin 100 mg ⁹	1 IFK	285,52 €	1,77 €	0,00 €	283,75 €
Epirubicin 10 mg	1 IFK	39,23 €	1,77 €	1,34 €	36,12 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Epirubicin 20 mg	1 ILO	72,38 €	1,77 €	2,91 €	67,70 €
Epirubicin 200 mg	1 ILO	591,99 €	1,77 €	27,57 €	562,65 €
Epirubicin 50 mg	1 IFK	155,18 €	1,77 €	6,84 €	146,57 €
Fluorouracil 1000 mg ⁹	5 ILO	37,18 €	1,77 €	2,07 €	33,34 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,19 €	1,77 €	13,20 €	274,22 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	450,59 €	1,77 €	20,86 €	427,96 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	115,51 €	1,77 €	4,96 €	108,78 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	891,00 €	1,77 €	41,76 €	847,47 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	889,74 €	1,77 €	0,00 €	887,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trastuzumab 150 mg	1 PIK	786,79 €	1,77 €	42,95 €	742,07 €
Trastuzumab 420 mg	1 PIK	2 163,13 €	1,77 €	120,26 €	2 041,10 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,38 €	1,77 €	1,11 €	31,50 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Cyclophosphamid 50 mg ⁹	100 UTA	49,52 €	1,77 €	0,00 €	47,75 €
Docetaxel 140 mg	1 IFK	1 145,74 €	1,77 €	53,85 €	1 090,12 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	1 397,36 €	1,77 €	175,44 €	1 220,15 €
Docetaxel 20 mg	1 IFK	172,41 €	1,77 €	7,66 €	162,98 €
Doxorubicin 10 mg ⁹	1 IFK	40,04 €	1,77 €	2,29 €	35,98 €
Doxorubicin 100 mg ⁹	1 IFK	285,52 €	1,77 €	0,00 €	283,75 €

⁹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Epirubicin 10 mg	1 IFK	39,23 €	1,77 €	1,34 €	36,12 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Epirubicin 20 mg	1 ILO	72,38 €	1,77 €	2,91 €	67,70 €
Epirubicin 200 mg	1 ILO	591,99 €	1,77 €	27,57 €	562,65 €
Epirubicin 50 mg	1 IFK	155,18 €	1,77 €	6,84 €	146,57 €
Fluorouracil 1000 mg ⁹	5 ILO	37,18 €	1,77 €	2,07 €	33,34 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,19 €	1,77 €	13,20 €	274,22 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	450,59 €	1,77 €	20,86 €	427,96 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	115,51 €	1,77 €	4,96 €	108,78 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	891,00 €	1,77 €	41,76 €	847,47 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	889,74 €	1,77 €	0,00 €	887,97 €

Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; UTA = Überzogene Tabletten

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021

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 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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Paclitaxel (q1w)							
Dexamethason 2 x 20 mg ¹⁰	20 TAB à 20 mg	53,81 €	1,77 €	0,00 €	52,04 €	12	82,41 €
	10 TAB à 20 mg	32,14 €	1,77 €	0,00 €	30,37 €		
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 ILO à 4 mg	18,62 €	1,77 €	1,92 €	14,93 €	12	74,65 €
Cimetidin i.v. 300 mg ¹⁰	10 AMP à 200 mg	21,55 €	1,77 €	0,00 €	19,78 €	12	59,34 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Abkürzungen: AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung 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. Bürokratiekostenermittlung

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. April 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. Januar 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Januar 2021 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/Trastuzumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Mai 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juni 2021 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 6. Juli 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. April 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Juni 2021 29. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken