

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+, lokal
fortgeschritten oder entzündlich oder früh mit hohem
Rezidivrisiko, Neoadjuvanz)

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	Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4	Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16

1. Rechtsgrundlage

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

- neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder 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 lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zur neoadjuvanten 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.

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

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur neoadjuvanten Behandlung des HER2 positiven, frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko die Wirkstoffe Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, 5-Fluorouracil, Paclitaxel, Vincristin, Trastuzumab sowie Pertuzumab (in Kombination mit Trastuzumab) zur Verfügung.

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

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht 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 18. Februar 2016

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 neoadjuvante Behandlung des HER2-positiven, lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder 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.

In den zugrundeliegenden Leitlinien werden verschiedene Anthrazyklin-freie und Anthrazyklin-haltige Behandlungsprotokolle aufgeführt 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 in Kombination mit einem Taxan. Die kardialen Funktionen sind engmaschig zu überwachen.

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 neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Mit Beschluss des G-BA vom 18. Februar 2016 wurde für Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapiesituation festgestellt, dass der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist, da sich hinsichtlich der herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte innerhalb der NeoSphere-Studie keine belastbaren, statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz wird der Wirkstoff Pertuzumab nicht als eine 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 mit positivem Hormonrezeptorstatus zusätzlich zu einer neoadjuvanten 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 die neoadjuvante Behandlung Erwachsener mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

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 und der freien intravenösen Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab mit der Studie FeDeriCa nachgewiesen. Der pharmazeutische Unternehmer leitet den Zusatznutzen deswegen unabhängig von der Darreichungsform ab. Für den Nachweis des Zusatznutzens der s.c. Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab zur neoadjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko legt der pharmazeutische Unternehmer daher Ergebnisse der Studie NeoSphere vor, die auch der bereits durchgeführten Nutzenbewertung zu Pertuzumab in freier Kombination mit Trastuzumab zugrunde lag². Der G-BA sieht diese Daten als geeignet an und legt sie der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde. Ferner hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie PEONY eingereicht.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Studie PEONY nicht herangezogen. Die adjuvante Behandlungsphase der Studie hat unterschiedliche Therapieregime untersucht und die Studienergebnisse können folglich nicht auf die neoadjuvante Behandlungsphase

² <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/188/>

zurückgeführt werden. Ferner enthält der verfügbare Datenschnitt keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung.

Die herangezogene Studie NeoSphere ist eine multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Phase II Studie, in der Erwachsene (N=417) mit einem HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem invasivem Brustkrebs mit einem Durchmesser des Primärtumors von > 2 cm und einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ≤ 1 eingeschlossen wurden.

Die Studie wurde in 59 Studienzentren in 16 Ländern in Europa, Nord- und Südamerika und Asien-Pazifik durchgeführt.

In der Studie wurde Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel (Arm A, N = 107) oder Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel (Arm B, N = 107) oder Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab (Arm C, N = 107) oder Pertuzumab in Kombination mit Docetaxel (Arm D, N = 96) im Rahmen einer neoadjuvanten Behandlung verglichen. Für die Nutzenbewertung relevant sind die Studienarme A und B, in denen Pertuzumab in der zugelassenen Kombinationstherapie angewendet wurde, beziehungsweise die zweckmäßige Vergleichstherapie für die neoadjuvante Behandlungsphase hinsichtlich der eingesetzten Wirkstoffe adäquat umgesetzt wurde. Die Studienteilnehmer erhielten jeweils 4 Zyklen der neoadjuvanten Therapie in 3-wöchigem Abstand, gefolgt von der OP der Brust und einer adjuvanten, medikamentösen Therapie (Trastuzumab in Kombination mit 3 Zyklen 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid).

Primärer Endpunkt der Studie war die pathologische Komplettremission (pCR). Des Weiteren wurden die Endpunkte Rezidive, brusterhaltende Operation, sowie unerwünschte Ereignisse, einschließlich Todesfälle erhoben.

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den bewertungsrelevanten Studienarmen (Arm A: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel, Arm B: Trastuzumab + Docetaxel)

Die Ergebnisse zur Mortalität basieren auf der Anzahl an Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfasst wurden. Es ist nicht nachvollziehbar, warum die Gesamtmortalität in einer onkologischen Indikation nur im Rahmen der Nebenwirkungen und nicht systematisch als eigenständiger Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird somit kein Zusatznutzen festgestellt.

Morbidität

Rezidive (Rezidivrate und Krankheitsfreies Überleben)

Patienten im Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt: adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion der Primärtumore und ggf. befallener Lymphknoten. Dennoch können verbleibende Tumorzellen 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 vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Rezidive sowohl in dem Endpunkt Rezidivrate als auch in dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben berücksichtigt. In beiden Auswertungen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden herangezogenen Studienarmen vor.

Hinsichtlich der Rezidivrate und des krankheitsfreien Überlebens ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Brusterhaltende Operationen

Der Anteil der Patienten, die nach der neoadjuvanten Therapie nach Einschätzung des Studienarztes brusterhaltend operiert werden konnten, war zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Für den Endpunkt Brusterhaltende Operationen ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Pathologische Komplettremission

Der primäre Endpunkt der NeoSphere-Studie war die pathologische Komplettremission, hinsichtlich derer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden bewertungsrelevanten Studienarmen vorlag.

Die pathologische Komplettremission (pCR) wird als ein Surrogatendpunkt unklarer Validität erachtet. Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Validierungsstudien von Cortazar et al.³ und von Minckwitz et al.⁴ zeigen, dass zwar auf patientenindividueller Ebene insgesamt ein Zusammenhang zwischen pCR und Gesamtmortalität besteht, aber auf Studienebene der Nachweis einer Korrelation der Ergebnisse nicht erbracht wurde. Die Analysen zeigen zudem, dass unterschiedliche Patientenpopulationen mit unterschiedlichen molekularen Subtypen (z. B. luminal B-like vs. HER2-positive-like), auch auf patientenindividueller Ebene unterschiedlich von einer pCR profitieren. Auch die vorgelegte Metanalyse von Spring et al.⁵ ist nicht geeignet die Surrogatvalidität der pCR für die Endpunkte Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben nachzuweisen. Die Metanalyse beschreibt nur eine Assoziation von pCR und patientenrelevanten Endpunkten auf individueller Ebene und keine Korrelation von Effekten.

³ Cortazar, Patricia, et al. "Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis." *The Lancet* 384.9938 (2014): 164-172.

⁴ Von Minckwitz, Gunter, et al. "Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes." *Journal of Clinical Oncology* (2012): JCO-2011.

⁵ Spring LM et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2020; 26(12): 2838-2848.

In der NeoSphere-Studie wurden mehrere molekulare Subtypen untersucht, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Validierungsstudien auf die Studienpopulation und infolgedessen auf die Zielpopulation im Anwendungsgebiet eingeschränkt ist.

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

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

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie NeoSphere nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Die Daten der Studie NeoSphere bilden ausschließlich Nebenwirkungen der freien intravenösen Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab ab. Unerwünschte Ereignisse, die direkt auf die subkutane Anwendung der Fixkombination zurückzuführen sind, konnten im Rahmen dieser Studie nicht erfasst werden.

Unerwünschte Ereignisse

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen kam es bei sechs Patienten im Interventionsarm. Im Vergleichsarm wurden keine Therapieabbrüche aufgezeichnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab.

Die Betrachtung der sechs Therapieabbrüche im Interventionsarm zeigte, dass vier Patienten ein unerwünschtes UE in Form einer linksventrikulären Dysfunktion mit Senkung der Ejektionsfraktion auf unter 50 % erlitten. Das Ereignis trat bei drei Patienten nach Abschluss der Pertuzumab-Behandlung in der nachfolgenden adjuvanten Behandlungsphase auf und nur bei einem Patienten während der neoadjuvanten Therapie. Nach bisherigen Erkenntnissen, auch aus den Studien mit Pertuzumab bei metastasiertem Brustkrebs (CLEOPATRA-Studie) und der dort längeren Behandlungsdauer, liegen keine Hinweise auf eine zeitlich verzögerte Kardiotoxizität von Pertuzumab vor. Des Weiteren, wurde auch für die Behandlung mit

Trastuzumab und mit Anthrazyklinen, die jeweils in der adjuvanten Therapie verabreicht wurden, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen berichtet, wodurch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse weiter erschwert wird.

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

In der Gesamtbetrachtung spiegelt sich die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen nicht in den Gesamtraten an SUEs und schweren UEs CTCAE \geq Grad 3 wider. Ferner liegen geringe Fallzahlen in der NeoSphere-Studie und eine unklare Kausalität vor. Insgesamt kann der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen daher nicht mit hinreichender Sicherheit auf Pertuzumab zurückgeführt werden, sodass für den Endpunkt Nebenwirkungen ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen nicht belegt ist.

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 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 NeoSphere.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie liegen aus der Studie NeoSphere Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und zu den Nebenwirkungen vor.

Als relevante Teilpopulation der Studie wurden diejenigen Behandlungsarme der Studie NeoSphere berücksichtigt, in denen Pertuzumab + Trastuzumab in der zugelassenen Kombinationstherapie angewendet wurde, beziehungsweise die zweckmäßige Vergleichstherapie für die neoadjuvante Behandlungsphase hinsichtlich der eingesetzten Wirkstoffe adäquat umgesetzt wurde.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidive, brusterhaltende Operationen und Nebenwirkungen zeigten sich in den Ergebnissen der NeoSphere-Studie keine belastbaren, statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie NeoSphere nicht erhoben.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen und auch kein geringerer Nutzen von Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie des HER2-positiven lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Somit stellt der G-BA fest, dass für die s.c. Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan und gegebenenfalls einem Anthrazyklin ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 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 neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder 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.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie liegen aus der Studie NeoSphere Ergebnisse im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie vor.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidive, brusterhaltende Operationen und Nebenwirkungen zeigten sich in den Ergebnissen der NeoSphere-Studie keine belastbaren, statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie NeoSphere nicht erhoben.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen und auch kein geringerer Nutzen von Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie des HER2-positiven lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Somit stellt der G-BA fest, dass für die s.c. Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan und gegebenenfalls einem Anthrazyklin ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

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

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Die hier genannte Spanne von 2690 bis 3450 Personen berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu 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).

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

Pertuzumab/Trastuzumab

Zur isolierten Betrachtung der für die Bewertung relevanten neoadjuvanten Therapie mit Pertuzumab/Trastuzumab wird eine Behandlung über 3 bis 6 Zyklen, jeweils im Abstand von 3 Wochen (21 Tagen), für die Darstellung des Verbrauchs und der Therapiekosten angenommen. Die gegebenenfalls anschließende adjuvante Therapie wird nicht betrachtet.

Trastuzumab

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

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.⁶

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	3 - 6	1	3 - 6
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 - 6	1	3 - 6
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	3 - 6	1	3 - 6
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	3 - 6	1	3 - 6
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	3 - 6	1	3 - 6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

⁶ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Trastuzumab	3-wöchentliche Anwendung			
	1 x alle 21 Tage	3 - 6	1	3 - 6
	wöchentliche Anwendung ⁷			
	1 x alle 7 Tage	9 - 18	1	9 - 18
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 - 6	1	3 - 6
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	3 - 6	1	3 - 6
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	3 - 6	1	3 - 6
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	3 - 6	1	3 - 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	3 –	1 x 1200 mg/600 mg +
	ab Zyklus 2: 600 mg/600 mg	600 mg/600 mg	1 x 600 mg/600 mg	6	2 x 600 mg/600 mg - 1 x 1200 mg/600 mg + 5 x 600 mg/600 mg
Docetaxel	Zyklus 1: 75 mg/m ² -	132 mg -	1 x 140 mg -	3 –	3 x 140 mg -
	ab Zyklus 2: 75 mg/m ² - 100 mg/m ²	132 mg - 176 mg	1 x 140 mg - 1 x 160 mg + 1 x 20 mg	6	1 x 140 mg + 5 x 160 mg + 5 x 20 mg
Paclitaxel	175 mg/m ²	308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg -	3 –	3 x 300 mg + 3 x 30 mg -
	175 mg/m ²	308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	6	6 x 300 mg + 6 x 30 mg
Doxorubicin	30 mg/m ² -	52,8 mg -	1 x 50 mg + 1 x 10 mg -	3 –	3 x 50 mg + 3 x 10 mg -
	60 mg/m ²	105,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg	6	6 x 100 mg + 6 x 10 mg
Epirubicin	60 mg/m ² -	105,6 mg -	1 x 100 mg + 1 x 10 mg -	3 –	3 x 100 mg + 3 x 10 mg -

⁷Wöchentliche Anwendung und Dosierung von Trastuzumab in Kombinationen mit Docetaxel gemäß Fachinformationen von Trastuzumab (Stand: März 2021).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	90 mg/m ²	158,4 mg	1 x 100 mg + 1x 50 mg + 1 x 10 mg	6	6 x 100 mg + 6 x 50 mg + 6 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trastuzumab	3-wöchentliche Anwendung				
	Zyklus1: 8 mg/kg	549,6 mg	1 x 420 mg + 1 x 150 mg -	3 -	3 x 420 mg + 1 x 150 mg -
	ab Zyklus 2: 6 mg/kg	412,2 mg	1 x 420 mg + 1 x 150 mg	6	6 x 420 mg + 1 x 150 mg
	wöchentliche Anwendung ⁷				
	Zyklus1: 4 mg/kg	274,8 mg	2 x 150 mg -	9 -	10 x 150 mg -
	ab Zyklus 2: 2 mg/kg	137,4 mg	1 x 150 mg	18	19 x 150 mg
Docetaxel	Zyklus 1: 75 mg/m ² -	132 mg -	1 x 140 mg -	3 -	3 x 140 mg -
	ab Zyklus 2: 75 mg/m ² - 100 mg/m ²	132 mg - 176 mg	1 x 140 mg - 1 x 160 mg + 1 x 20 mg	6	1 x 140 mg + 5 x 160 mg + 5 x 20 mg
Paclitaxel	175 mg/m ²	308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg -	3 -	3 x 300 mg + 3 x 30 mg -
	175 mg/m ²	308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	6	6 x 300 mg + 6 x 30 mg
Doxorubicin	30 mg/m ² -	52,8 mg -	1 x 50 mg + 1 x 10 mg -	3 -	3 x 50 mg + 3 x 10 mg -
	60 mg/m ²	105,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg	6	6 x 100 mg + 6 x 10 mg
Epirubicin	60 mg/m ² -	105,6 mg -	1 x 100 mg + 1 x 10 mg -	3 -	3 x 100 mg + 3 x 10 mg -
	90 mg/m ²	158,4 mg	1 x 100 mg + 1x 50 mg + 1 x 10 mg	6	6 x 100 mg + 6 x 50 mg + 6 x 10 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekena bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pertuzumab/ Trastuzumab 1200 mg/600 mg	1 ILO	8 107,65 €	1,77 €	459,75 €	7 646,13 €
Pertuzumab/ Trastuzumab 600 mg/600 mg	1 ILO	5 385,83 €	1,77 €	304,31 €	5 079,75 €
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 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	891,00 €	1,77 €	41,76 €	847,47 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	101,89 €	1,77 €	4,31 €	95,81 €
Doxorubicin 10 mg ⁸	1 IFK	40,04 €	1,77 €	2,29 €	35,98 €
Doxorubicin 50 mg ⁸	1 IFK	150,99 €	1,77 €	11,07 €	138,15 €
Doxorubicin 100 mg ⁸	1 IFK	285,52 €	1,77 €	0,00 €	283,75 €
Epirubicin 10 mg	1 IFK	39,23 €	1,77 €	1,34 €	36,12 €
Epirubicin 50 mg	1 IFK	155,18 €	1,77 €	6,84 €	146,57 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trastuzumab 420 mg	1 PIK	2 163,13 €	1,77 €	120,26 €	2 041,10 €
Trastuzumab 150 mg	1 PIK	786,79 €	1,77 €	42,95 €	742,07 €
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 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	891,00 €	1,77 €	41,76 €	847,47 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	101,89 €	1,77 €	4,31 €	95,81 €
Doxorubicin 10 mg ⁸	1 IFK	40,04 €	1,77 €	2,29 €	35,98 €
Doxorubicin 50 mg ⁸	1 IFK	150,99 €	1,77 €	11,07 €	138,15 €
Doxorubicin 100 mg ⁸	1 IFK	285,52 €	1,77 €	0,00 €	283,75 €
Epirubicin 10 mg	1 IFK	39,23 €	1,77 €	1,34 €	36,12 €
Epirubicin 50 mg	1 IFK	155,18 €	1,77 €	6,84 €	146,57 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021

⁸ Festbetrag

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							
Dexamethason 2 x 20 mg ⁸	10 TAB à 20 mg	32,14 €	1,77 €	0,00 €	30,37 €	3 –	30,37 € -
	20 TAB à 20 mg	53,81 €	1,77 €	0,00 €	52,04 €	6	52,04 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 ILO à 4 mg	18,62 €	1,77 €	1,92 €	14,93 €	3 – 6	29,86 € - 44,79 €
Cimetidin i.v. 300 mg ⁸	10 AMP à 200 mg	21,55 €	1,77 €	0,00 €	19,78 €	3 – 6	19,78 € - 39,56 €
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