

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+,
metastasiert oder lokal rezidiert (inoperabel), Erstlinie,
Kombination mit Docetaxel)**

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.....	7
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4	Therapiekosten	8
3.	Bürokratiekostenermittlung	12
4.	Verfahrensablauf.....	12

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 Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.07.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel:

- Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel

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

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

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

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung von HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom die Zytostatika Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Eribulin, 5-Fluorouracil, Gemcitabin und Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, nab-Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin, und Vinorelbin, die gegen HER2-gerichteten Wirkstoffe Lapatinib, Pertuzumab, Trastuzumab und Trastuzumab Emtansin 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:

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

- Pertuzumab: Beschluss vom 01.10.2013
- Eribulin: Beschluss vom 22.01.2015

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.

Nationale sowie internationale Leitlinien sprechen sich bei der Behandlung des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms übereinstimmend für eine Anti-HER2

gerichtete Therapie aus, sofern keine kardialen Kontraindikationen bestehen. In den Leitlinien sowie in den Schlussfolgerungen von systematischen Reviews, wird eine duale Blockade des HER2-Rezeptors mit Pertuzumab in Kombination Trastuzumab und einem Taxan gegenüber der singulären Inhibition des HER2-Rezeptors mit Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan empfohlen.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde der Wirkstoff Pertuzumab bewertet. Mit Beschluss vom 1. Oktober 2013 wurde für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel in Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit viszeraler Metastasierung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Für Patienten ohne viszerale Metastasierung war ein Zusatznutzen gegenüber der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Für die dritte Patientengruppe - Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs - war gegenüber der Strahlentherapie ein Zusatznutzen nicht belegt, da keine Daten vorlagen.

In Anbetracht des gesamten Evidenzkörpers und einhelliger Empfehlungen in den Leitlinien wird Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet bestimmt.

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 Docetaxel wie folgt bewertet:

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für die Nutzenbewertung der subkutanen Fixkombination von Pertuzumab/Trastuzumab die Studie CLEOPATRA² zum Vergleich der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab + Trastuzumab gegenüber Placebo + Trastuzumab, jeweils in Kombination mit Docetaxel, bei erwachsenen Patienten mit HER2-

² Swain SM, Miles D, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2020; 21(4): 519-530.

positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, heran.

Der pharmazeutische Unternehmer hat damit abweichend von der Festlegung des G-BA Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) als Vergleichstherapie gewählt. Außerdem wählt er als Intervention nicht Pertuzumab/Trastuzumab als subkutan verabreichte Fixkombination, sondern die freie Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab mit intravenöser Gabe, jeweils in Kombination mit Docetaxel.

zur Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pharmazeutische Unternehmer begründet seine Wahl der Vergleichstherapie damit, dass die Kombination von Trastuzumab und Taxan neben der Kombination aus Pertuzumab mit Trastuzumab und Chemotherapie weiterhin eine von Leitlinien empfohlene Therapieoption darstellt.

Wie unter der Begründung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Punkt 4) bereits ausgeführt, geht aus den Leitlinien und der gesamten Evidenz hervor, dass die duale HER2-Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie für Patienten mit HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinom in der Erstlinientherapie gegenüber der alleinigen HER2-Blockade mit Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie eindeutig präferiert wird.

zur Abweichung des pU von der Intervention

Der pharmazeutische Unternehmer begründet das Heranziehen der intravenös verabreichte freie Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab (zusätzlich in Kombination mit Docetaxel) als Intervention für die Nutzenbewertung damit, dass die freie intravenöse Kombination bio- und wirkäquivalent mit der subkutanen Fixkombination sei.

Für die Bewertung des Zusatznutzens der subkutan zu verabreichenden Arzneimittelfixkombination aus Pertuzumab/Trastuzumab wäre eine Studie zum Vergleich der subkutan zu verabreichenden Arzneimittelfixkombination Pertuzumab/Trastuzumab mit dem Arzneimittel Pertuzumab in i.v.-Formulierung in freier Kombination mit Trastuzumab geeignet, sofern patientenrelevante Endpunkte erhoben werden.

Zusammengenommen entspricht der vom pharmazeutischen Unternehmer für seine Nutzenbewertung durchgeführte Vergleich der CLEOPATRA-Studie nicht der Fragestellung der Nutzenbewertung und ist deshalb für die Bewertung nicht geeignet.

Daneben stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier ergänzend Ergebnisse aus der laufenden Studie FeDeriCa³ dar, in der neben der Nichtunterlegenheit bezüglich der Pharmakokinetik und der totalen pathologischen Komplettremission auch patientenrelevante Endpunkte untersucht werden (z. B. Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse). In dieser Studie wird der Vergleich der subkutan verabreichten Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab mit der freien intravenösen Kombination (jeweils in Kombination

3 Tan AR, Im S-A, Mattar A et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol 2021; 22(1):85-97.

mit Chemotherapie) untersucht, allerdings in einer vom vorliegenden Anwendungsgebiet abweichenden Patientenpopulation (Patienten mit operablem oder lokal fortgeschrittenem, entzündlichem frühen HER2-positiven Mammakarzinom). Die Studie ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevant.

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 Docetaxel.

Die Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab ist zugelassen bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel vom G-BA bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für die Nutzenbewertung der subkutanen Fixkombination von Pertuzumab/Trastuzumab die Studie CLEOPATRA zum Vergleich der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab + Trastuzumab gegenüber Placebo + Trastuzumab, jeweils in Kombination mit Docetaxel, bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, heran.

Der pharmazeutische Unternehmer hat damit abweichend von der Festlegung des G-BA Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) als Vergleichstherapie gewählt. Außerdem wählt er als Intervention nicht Pertuzumab/Trastuzumab als subkutan verabreichte Fixkombination, sondern die freie Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab mit intravenöser Gabe, jeweils in Kombination mit Docetaxel.

Zusammengenommen entspricht der vom pharmazeutischen Unternehmer für seine Nutzenbewertung durchgeführte Vergleich der CLEOPATRA-Studie nicht der Fragestellung der Nutzenbewertung und ist deshalb für die Bewertung nicht geeignet.

Daneben stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier ergänzend Ergebnisse aus der laufenden Studie FeDeriCa dar. In dieser Studie wird der Vergleich der subkutan verabreichten Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab mit der freien intravenösen Kombination (jeweils in Kombination mit Chemotherapie) untersucht, allerdings in einer vom vorliegenden Anwendungsgebiet abweichenden Patientenpopulation. Die Studie ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevant.

In der Gesamtschau ist auf Basis der beschriebenen Datenlage eine Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

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

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

Die im vorliegenden Verfahren vom pU hergeleitete Anzahl der Patienten der GKV-Zielpopulation basiert auf einer im Vergleich zum früheren Verfahren aktuelleren Datenlage (insbesondere hinsichtlich der HER2-Positivität). Dementsprechend ist die im vorliegenden Verfahren geschätzte Anzahl unter Berücksichtigung der Unsicherheiten als aktueller zu erachten.

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 für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Pertuzumab/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).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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	17,4	1	17,4
In Kombination mit dem Chemotherapeutikum				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pertuzumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Trastuzumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
In Kombination mit dem Chemotherapeutikum				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4

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

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 ab Zyklus 2: 600 mg/600 mg	1200 mg/600 mg 600 mg/600 mg	1 x 1200 mg/600 mg 1 x 600 mg/600 mg	17,4	1 x 1200 mg/600 mg + 16,4 x 600 mg/600 mg
In Kombination mit dem Chemotherapeutikum					
Docetaxel	75 - 100 mg/m ²	132 - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 160 mg 1 x 20 mg	17,4	17,4 x 140 mg bis 17,4 x 160 mg 17,4 x 20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pertuzumab	Zyklus 1: 840 mg ab Zyklus 2: 420 mg	840 mg 420 mg	2 x 420 mg 1 x 420 mg	17,4	2 x 420 mg 16,4 x 420 mg
Trastuzumab	Zyklus 1: 8mg/kg KG ab Zyklus 2: 6 mg/kg KG	549,6 mg 412,2 mg	1 x 420 mg + 1 x 150 mg 1 x 420 mg	17,4	1 x 420 mg + 1 x 150 mg 16,4 x 420 mg
Docetaxel	75 - 100 mg/m ²	132 - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 160 mg 1 x 20 mg	17,4	17,4 x 140 mg bis 17,4 x 160 mg 17,4 x 20 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.

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 600 mg Trastuzumab 600 mg	1 ILO	5385,83 €	1,77 €	304,31 €	5079,75 €
Pertuzumab 1200 mg Trastuzumab 600 mg	1 ILO	8107,65 €	1,77 €	459,75 €	7646,13 €
Docetaxel 140 mg	1 IFK	1145,74 €	1,77 €	53,85 €	1090,12 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	1397,36 €	1,77 €	175,44 €	1220,15 €
Docetaxel 20 mg	1 IFK	172,41 €	1,77 €	7,66 €	162,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pertuzumab 420 mg	1 IFK	2 779,19 €	1,77 €	155,44 €	2621,98 €
Trastuzumab 150 mg	1 PIK	786,79 €	1,77 €	42,95 €	742,07 €
Trastuzumab 420 mg	1 PIK	2163,13 €	1,77 €	120,26 €	2041,10 €
Docetaxel 140 mg	1 IFK	1145,74 €	1,77 €	53,85 €	1090,12 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	1397,36 €	1,77 €	175,44 €	1220,15 €
Docetaxel 20 mg	1 IFK	172,41 €	1,77 €	7,66 €	162,98 €

Stand Lauer-Tab: 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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