

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Pertuzumab (Neubewertung nach Fristablauf:

Mammakarzinom, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante  
Therapie, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie)

Vom 16. März 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pertuzumab (Perjeta) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	11
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>11</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>12</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>12</b>
<b>2.5</b>	<b>Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pertuzumab eingesetzt werden können</b> .....	<b>21</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>22</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>22</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Pertuzumab (Perjeta) am 20. Juni 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 20. Dezember 2018 wurde eine Befristung bis zum 2. Januar 2022 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 21. Januar 2021 durch eine Befristung bis zum 1. Oktober 2022 verlängert.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Perjeta am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo am 27. September 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

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

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

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.03.2023):**

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie:

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:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. 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. Neben Pertuzumab sind bezogen auf den Zulassungsstatus zur adjuvanten Behandlung des HER2 positiven, frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Paclitaxel, Pertuzumab/Trastuzumab, Vincristin, Trastuzumab, Trastuzumab Emtansin zugelassen.

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/Trastuzumab: Beschluss vom 15. Juli 2021

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

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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.

Mit Beschluss des G-BA vom 15. Juli 2021 wurde für Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie 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. Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde bis zum 1. Oktober 2022 befristet. Derzeit wird eine erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf durchgeführt. Für den vorliegenden Beschluss wird Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie 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.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird für die vorliegende Nutzenbewertung ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend, bestimmt.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pertuzumab wie folgt bewertet:

Für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung Erwachsener mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko liegt Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Bei der Studie APHINITY handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie, in der Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie mit Placebo + Trastuzumab + Chemotherapieregime verglichen wird. Es wurden Erwachsene mit einem HER2-positivem frühem Brustkrebs in die derzeit noch laufende globale Studie eingeschlossen. Primärtumore und ggf. befallene Lymphknoten wurden vor Studienbeginn operativ vollständig reseziert.

Es wurden 4805 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die 1:1 in den Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie-Arm und in den Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie-Arm randomisiert wurden. Vor der Randomisierung wählte der Prüfarzt eine Chemotherapie aus den zur Verfügung stehen Chemotherapieregimen (sowohl mit oder ohne Anthrazykline) aus. Die 52-wöchige Anti-HER2-Therapie begann gleichzeitig mit der taxanhaltigen Chemotherapie. 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.

Für die Nutzenbewertung wird gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pertuzumab 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 seit September 2011 in 548 Studienzentren in 42 Ländern in Nord- und Südamerika, Europa, Südafrika und Asien durchgeführt.

Primärer Studienendpunkt ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben. Zudem werden Daten zur Mortalität, Morbidität (Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23), zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23) und zu Nebenwirkungen erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die Ergebnisse mit den Datenschnitten vom 19.12.2016, 19.06.2019 und 10.01.2022 vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität (Rezidive) sowie Nebenwirkungen der 3. Datenschnitt (10.01.2022) herangezogen. Die Bewertung der Morbidität (Symptomatik) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf dem primären Datenschnitt (19.12.2016), da alle Patientinnen und Patienten bereits zu diesem Datenschnitt die Behandlungsphase und die letzte geplante Erhebung der Fragebögen beendet hatten.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

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

Für diesen Endpunkt liegt zwischen den Behandlungsrmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. Bei der Interpretation ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie APHINITY von einer unzureichenden Folgetherapie in Bezug auf den derzeitigen Therapiestandard auszugehen ist. So erhielten laut der im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Angaben zu den Folgetherapien nur ca. 45% der Patientinnen mit Rezidiv eine Folgetherapie mit einer gegen HER2 gerichteten Therapie. Aus der Evidenz und den Leitlinienempfehlungen für die initiale systemische Therapie nach Rezidiv geht eine Empfehlung für eine gegen HER2 gerichtete Therapie hervor.

Aufgrund des geringen Ausmaßes und der fraglichen Validität des beobachteten Effektes in der Endpunktkategorien Mortalität wird vor dem Hintergrund der Unsicherheiten der Studie bzgl. der Folgetherapien und damit der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in der Gesamtschau weder ein Vor- noch Nachteil von Pertuzumab in der Endpunktkategorie Mortalität festgestellt.

### Morbidität

#### *Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)*

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft der Endpunkte zu Rezidiven davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Rezidive sowohl mit dem Endpunkt Rezidivrate als auch mit dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.

Zum vorliegenden Datenschnitt ist der Median der Zeit bis zum Rezidivereignis in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Bei der Rezidivrate beträgt die absolute Differenz 4,9 % (140 Ereignisse von 1811 (7,7 %) vs. 175 Ereignisse von 1823 (9,6 %) Patientinnen und Patienten). In der Betrachtung beider Endpunkte wird insgesamt ein relevanter Vorteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven festgestellt.

#### *Symptomatik*

Die Symptomatik wurde in der Studie APHINITY mittels der Symptomskalen des krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebs-spezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.

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

Bei den Endpunkten Fatigue und Symptome im Brustbereich liegen statistisch signifikante Nachteile nur zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie vor.

Es zeigt sich für den Endpunkt Diarrhö zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie zunächst ein statistisch signifikanter Nachteil. Zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up liegt indessen ein statistisch signifikanter Vorteil vor.

Für die weiteren vorgelegten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zusammenfassend liegen hinsichtlich der Endpunkte zur Symptomatik nur direkt zum Ende der Anti-HER2-Therapie in einzelnen Endpunkten statistisch signifikante Nachteile vor. Diese Nachteile zeigen sich nicht mehr zum Zeitpunkt des 36-Monats-Follow-up; bei dem Endpunkt Diarrhoe zeigt sich sogar ein statistisch signifikanter Vorteil. Zusammenfassend lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich der Symptomatik feststellen.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie APHINITY mittels der Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 erhoben.

Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um  $\geq 10$  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.

In den weiteren Endpunkten liegen keine statistischen signifikanten Unterschiede vor.

Zusammenfassend zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität keine Vor- oder Nachteile von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

In der Studie APHINITY traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse liegt ein statistisch signifikanter Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor.

#### *Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)*

Es zeigt sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  ein statistisch signifikanter Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie.

In der Subgruppenanalyse nach Regionen (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 Behandlungsarmen.

### *Spezifische UE*

Für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie liegt ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich des spezifischen schweren UE Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) vor.

Ein statistisch signifikanter Nachteil ergibt sich für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich der spezifischen UE Diarrhö (PT), Pruritus (PT), Herzinsuffizienz (PT,) Anämie (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 ist ein bedeutendes unerwünschtes Ereignis für die Patientinnen und Patienten. Eine schwerwiegende Herzinsuffizienz trat in beiden Behandlungsgruppen jedoch nur selten auf. Das Ausmaß des Unterschiedes in absoluten Zahlen ist gering.

Bei der schwerwiegenden Herzinsuffizienz können sowohl reversible als auch irreversible kardiale Schäden auftreten. Der Anteil der irreversiblen schweren Herzinsuffizienz in der APHINITY-Studie lässt sich anhand der verfügbaren Daten nicht abschließend einschätzen.

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen zeigt sich ein Nachteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und den schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor, einschließlich schwerwiegender kardialer unerwünschter Ereignisse. In der APHINITY-Studie traten statistisch häufiger schwerwiegende Herzinsuffizienzen unter der Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie auf. Jedoch wurden diese in absoluten Zahlen nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie APHINITY beobachtet.

In der Kategorie Nebenwirkungen wird in der Gesamtschau ein relevanter Nachteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie festgestellt.

### Endpunktübergreifende Ergebnisse

#### *Subgruppenergebnisse nach Alter der Patienten (< 65 Jahre, $\geq 65$ Jahre)*

Auf Basis der Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zeigt sich für Endpunkte 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) eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 65 Jahre,  $\geq 65$  Jahre) Die Subgruppenergebnisse weisen auf ungünstigere Effekte in diesen Endpunkten für ältere Patienten  $\geq 65$  Jahre hin.

Diese Effektmodifikation zeigt sich nicht in weiteren patientenrelevanten Endpunkten.

Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden diese nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung insgesamt nach Alter zu differenzieren und entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

## Gesamtbewertung

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

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Aufgrund des geringen Ausmaßes und der fraglichen Validität des beobachteten Effektes in der Endpunktkategorien Mortalität wird vor dem Hintergrund der Unsicherheiten der Studie bzgl. der Folgetherapien und damit der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in der Gesamtschau weder ein Vor- noch ein Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie in der Endpunktkategorie Mortalität festgestellt.

Hinsichtlich der Ergebnisse zu Rezidiven, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, wird ein relevanter Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie festgestellt. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Aus den Ergebnissen zur Symptomatik lässt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie ableiten.

Insgesamt zeigt sich auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Vor- oder Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein relevanter Nachteil. Diesem liegen statistisch signifikante Nachteile bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und den schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  zugrunde. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor, einschließlich schwerwiegender kardialer unerwünschter Ereignisse. Schwerwiegende Herzinsuffizienzen wurden jedoch in absoluten Zahlen nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten beobachtet.

In der Gesamtschau lässt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Vor- oder Nachteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens feststellen. Dem Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven stehen relevante negative Effekte bei den Nebenwirkungen gegenüber. In einer Abwägungsentscheidung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Vorteile gegenüber den Nachteilen überwiegen.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie fest.

## 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.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential bei den Endpunkten zu den Rezidiven und den Nebenwirkungen wird als niedrig eingeschätzt.

Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Hinweis eingestuft.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung von Pertuzumab aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 20. Dezember 2018.

Der Wirkstoff Pertuzumab 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.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Aufgrund des geringen Ausmaßes und der fraglichen Validität des beobachteten Effektes beim Gesamtüberleben wird vor dem Hintergrund der Unsicherheiten der Studie bzgl. der Folgetherapien insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil festgestellt.

Für die Rezidive, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, wird ein relevanter Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie festgestellt. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Bei der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen insgesamt weder Vor- noch Nachteile vor.

Für die Nebenwirkungen zeigt sich ein relevanter Nachteil aufgrund der statistisch signifikanten Nachteile bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor, einschließlich schwerwiegender kardialer unerwünschter Ereignisse. Schwerwiegende Herzinsuffizienzen wurden jedoch in absoluten Zahlen nur bei einem geringen Anteil der Patient:innen beobachtet.

In der Gesamtschau lässt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Vor- oder Nachteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens feststellen. Dem Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven stehen relevante negative Effekte bei den Nebenwirkungen gegenüber. In einer Abwägungsentscheidung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Vorteile gegenüber den Nachteilen überwiegen.

Im Ergebnis wird für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie festgestellt.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Hinsichtlich der Aussagesicherheit wird ein Hinweis festgestellt.

#### **2.2 Anzahl der Patientinnen und 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 2022 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 vorliegenden Anwendungsgebiets in der adjuvanten Therapiesituation erfüllen. Zudem wurden bei der Ermittlung der Ausgangspopulation neoadjuvant behandelbare Erkrankte von vornherein ausgeschlossen, obwohl für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten eine adjuvante Behandlung ebenfalls eine mögliche Therapiealternative darstellt.

Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Perjeta (Wirkstoff: Pertuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Februar 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pertuzumab 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 sollte von medizinischem Fachpersonal, das in der Behandlung einer Anaphylaxie ausgebildet ist, und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist, angewendet werden.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2023).

#### Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab / Trastuzumab

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

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

#### Trastuzumab

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

## Chemotherapieregime

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

### Carboplatin

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

Die Angaben zu den Dosierungen beziehen sich auf die Anwendungen bei Frauen, da Brustkrebs bei Männern relativ selten vorkommt. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 68,7 kg)<sup>2</sup>. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,76 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pertuzumab	1 x alle 21 Tage	18	1	18
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)				
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)				

<sup>2</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
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)				
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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
<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	Zyklus 1: 840 mg	840 mg	2 x 420 mg	1	2 x 420 mg +
	ab Zyklus 2: 420 mg	420 mg	1 x 420 mg	17	17 x 420 mg
+ Trastuzumab	Zyklus 1: 8 mg/kg	549,6 mg	1 x 420 mg + 1 x 150 mg	1	1 x 420 mg + 1 x 150 mg
	ab Zyklus 2: 6 mg/kg	412,2 mg	1 x 420 mg	17	17 x 420 mg
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieregime:					
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC) + Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)					
5-Fluorouracil	500 mg/m <sup>2</sup> - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 mg – 1 056 mg	1 x 1 000 mg bis 1 x 2 500 mg	3 bis 4	3 x 1 000 mg bis 4 x 2 500 mg
Epirubicin	90 mg/m <sup>2</sup> - 120 mg/m <sup>2</sup>	158,4 mg - 211,2 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg bis 1 x 200 mg + 2 x 10 mg	3 bis 4	3 x 100 mg + 3 x 50 mg + 3 x 10 mg bis 4 x 200 mg + 8 x 10 mg
Cyclophosphamid	500 mg/m <sup>2</sup> - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 mg – 1 056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	3 bis 4	54 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 mg/m <sup>2</sup> - 100 mg/m <sup>2</sup>	132 mg - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 140 mg + 2 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 140 mg + 8 x 20 mg
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m <sup>2</sup>	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)					
5-Fluorouracil	500 mg/m <sup>2</sup> - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 mg – 1 056 mg	1 x 1 000 mg bis 1 x 2 500 mg	3 bis 4	3 x 1 000 mg bis 4 x 2 500 mg
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup>	88 mg	1 x 100 mg	3 bis 4	3 x 100 mg bis 4 x 100 mg
Cyclophosphamid	500 mg/m <sup>2</sup> - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 mg – 1 056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	3 bis 4	54 x 50 mg bis 88 x 50 mg
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> - 100 mg/m <sup>2</sup>	132 mg - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 140 mg + 2 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 140 mg + 8 x 20 mg
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m <sup>2</sup>	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)					
Doxorubicin	60 mg/m <sup>2</sup>	105,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg	4	4 x 100 mg + 4 x 10 mg
Cyclophosphamid	500 mg/m <sup>2</sup> - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 mg – 1 056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	4	72 x 50 mg bis 88 x 50 mg
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> - 100 mg/m <sup>2</sup>	132 mg - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 140 mg + 2 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 140 mg + 8 x 20 mg
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m <sup>2</sup>	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)					
Epirubicin	90 mg/m <sup>2</sup> - 120 mg/m <sup>2</sup>	158,4 mg - 211,2 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg bis 1 x 200 mg + 2 x 10 mg	4	4 x 100 mg + 4 x 50 mg + 4 x 10 mg bis 4 x 200 mg + 8 x 10 mg
Cyclophosphamid	500 mg/m <sup>2</sup> -	880 mg -	18 x 50 mg	4	72 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
phamid	600 mg/m <sup>2</sup>	1056 mg	bis 22 x 50 mg		bis 88 x 50 mg
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> - 100 mg/m <sup>2</sup>	132 mg - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 140 mg + 2 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 140 mg + 8 x 20 mg
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m <sup>2</sup>	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ Docetaxel + Carboplatin					
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	132 mg	1 x 140 mg	6	6 x 140 mg
Carboplatin	individuell <sup>3</sup>	649 mg <sup>4</sup>	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-Fluorouracil	500 mg/m <sup>2</sup> - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 mg – 1 056 mg	1 x 1 000 mg bis 1 x 2 500 mg	3 bis 4	3 x 1 000 mg bis 4 x 2 500 mg
Epirubicin	90 mg/m <sup>2</sup> - 120 mg/m <sup>2</sup>	158,4 mg - 211,2 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg bis 1 x 200 mg + 2 x 10 mg	3 bis 4	3 x 100 mg + 3 x 50 mg + 3 x 10 mg bis 4 x 200 mg + 8 x 10 mg
Cyclophosphamid	500 mg/m <sup>2</sup> - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 mg – 1 056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	3 bis 4	54 x 50 mg bis 88 x 50 mg
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> - 100 mg/m <sup>2</sup>	132 mg - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 140 mg + 2 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 140 mg + 8 x 20 mg
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m <sup>2</sup>	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)					

3 unter Berücksichtigung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR])  
4 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 mg/m <sup>2</sup> - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 mg – 1 056 mg	1 x 1 000 mg bis 1 x 2 500 mg	3 bis 4	3 x 1 000 mg bis 4 x 2 500 mg
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup>	88 mg	1 x 100 mg	3 bis 4	3 x 100 mg bis 4 x 100 mg
Cyclophosphamid	500 mg/m <sup>2</sup> - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 mg – 1 056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	3 bis 4	54 x 50 mg bis 88 x 50 mg
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> - 100 mg/m <sup>2</sup>	132 mg - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 140 mg + 2 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 140 mg + 8 x 20 mg
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m <sup>2</sup>	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)					
Doxorubicin	60 mg/m <sup>2</sup>	105,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg	4	4 x 100 mg + 4 x 10 mg
Cyclophosphamid	500 mg/m <sup>2</sup> - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 mg – 1 056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	4	72 x 50 mg bis 88 x 50 mg
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> - 100 mg/m <sup>2</sup>	132 mg - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 140 mg + 2 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 140 mg + 8 x 20 mg
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m <sup>2</sup>	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)					
Epirubicin	90 mg/m <sup>2</sup> - 120 mg/m <sup>2</sup>	158,4 mg - 211,2 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg bis 1 x 200 mg + 2 x 10 mg	4	4 x 100 mg + 4 x 50 mg + 4 x 10 mg bis 4 x 200 mg + 8 x 10 mg
Cyclophosphamid	500 mg/m <sup>2</sup> - 600 mg/m <sup>2</sup>	880 mg – 1 056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	4	72 x 50 mg bis 88 x 50 mg
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> - 100 mg/m <sup>2</sup>	132 mg - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 140 mg + 2 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 140 mg + 8 x 20 mg
<i>oder</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m <sup>2</sup>	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
<b>+ Docetaxel + Carboplatin</b>					
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	132 mg	1 x 140 mg	6	6 x 140 mg
Carboplatin	individuell <sup>5</sup>	660 mg <sup>6</sup>	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.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Pertuzumab 420 mg	1 IFK	2 779,42 €	2,00 €	266,47 €	2 510,95 €
Trastuzumab 150 mg	1 PIK	798,19 €	2,00 €	74,69 €	721,50 €
Trastuzumab 420 mg	1 PIK	2 216,18 €	2,00 €	211,33 €	2 002,85 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,63 €	2,00 €	1,11 €	31,52 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,81 €	2,00 €	13,74 €	285,07 €
Cyclophosphamid 50 mg <sup>7</sup>	100 UTA	49,75 €	2,00 €	0,00 €	47,75 €
Docetaxel 20 mg	1 IFK	112,43 €	2,00 €	4,80 €	105,63 €
Docetaxel 140 mg	1 IFK	719,30 €	2,00 €	33,60 €	683,70 €
Doxorubicin 10 mg <sup>7</sup>	1 IFK	40,28 €	2,00 €	2,29 €	35,99 €
Doxorubicin 100 mg <sup>7</sup>	1 IFK	285,75 €	2,00 €	0,00 €	283,75 €
Epirubicin 10 mg	1 IFK	39,47 €	2,00 €	1,34 €	36,13 €
Epirubicin 50 mg	1 IFK	155,41 €	2,00 €	6,84 €	146,57 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	300,81 €	2,00 €	13,74 €	285,07 €
Epirubicin 10 mg	1 ILO	39,47 €	2,00 €	1,34 €	36,13 €

<sup>5</sup> unter Berücksichtigung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR])

<sup>6</sup> mediane verabreichte Carboplatin-Dosis pro Zyklus in der APHINITY Studie

<sup>7</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Epirubicin 200 mg	1 ILO	590,32 €	2,00 €	27,48 €	560,84 €
Fluorouracil 1 000 mg <sup>7</sup>	1 IIL	16,64 €	2,00 €	0,42 €	14,22 €
Fluorouracil 2 500 mg <sup>7</sup>	1 ILO	23,56 €	2,00 €	0,00 €	21,56 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,94 €	2,00 €	19,82 €	407,12 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Trastuzumab 150 mg	1 PIK	798,19 €	2,00 €	74,69 €	721,50 €
Trastuzumab 420 mg	1 PIK	2 216,18 €	2,00 €	211,33 €	2 002,85 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,63 €	2,00 €	1,11 €	31,52 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,81 €	2,00 €	13,74 €	285,07 €
Cyclophosphamid 50 mg <sup>7</sup>	100 UTA	49,75 €	2,00 €	0,00 €	47,75 €
Docetaxel 20 mg	1 IFK	112,43 €	2,00 €	4,80 €	105,63 €
Docetaxel 140 mg	1 IFK	719,30 €	2,00 €	33,60 €	683,70 €
Doxorubicin 10 mg <sup>7</sup>	1 IFK	40,28 €	2,00 €	2,29 €	35,99 €
Doxorubicin 100 mg <sup>7</sup>	1 IFK	285,75 €	2,00 €	0,00 €	283,75 €
Epirubicin 10 mg	1 IFK	39,47 €	2,00 €	1,34 €	36,13 €
Epirubicin 50 mg	1 IFK	155,41 €	2,00 €	6,84 €	146,57 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	300,81 €	2,00 €	13,74 €	285,07 €
Epirubicin 10 mg	1 ILO	39,47 €	2,00 €	1,34 €	36,13 €
Epirubicin 200 mg	1 ILO	590,32 €	2,00 €	27,48 €	560,84 €
Fluorouracil 1 000 mg <sup>7</sup>	1 IIL	16,64 €	2,00 €	0,42 €	14,22 €
Fluorouracil 2 500 mg <sup>7</sup>	1 ILO	23,56 €	2,00 €	0,00 €	21,56 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,94 €	2,00 €	19,82 €	407,12 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; IIL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; UTA = Überzogene Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023

#### 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 <sup>7</sup>	20 TAB à 20 mg	54,05 €	2,00 €	0,00 €	52,05 €	12	82,43 €
	10 TAB à 20 mg	32,38 €	2,00 €	0,00 €	30,38 €		
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	12	79,30 €
Cimetidin i.v. 300 mg <sup>7</sup>	10 AMP à 200 mg	19,77 €	2,00 €	0,40 €	17,37 €	12	52,11 €
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 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € 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.

### **2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pertuzumab eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

### **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 10. Mai 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 27. September 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pertuzumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. September 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pertuzumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 23. Dezember 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2023 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 7. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Februar 2023 28. Februar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken