



**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):
Anlage XII - Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab
(neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom nach vorheriger
Chemotherapie)**

Vom 2. Februar 2017

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 Pembrolizumab (Keytruda®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4 Therapiekosten	13
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf	17

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 folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 29. Juli 2016 hat Pembrolizumab (KEYTRUDA®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„KEYTRUDA ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 12. August 2016, d. h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2016 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 Pembrolizumab 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab 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 Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) gemäß Fachinformation

„KEYTRUDA ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen, wobei Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben sollten, ist, für

1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:

Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab
(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:

Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

zu 1. Neben Pembrolizumab sind im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen grundsätzlich zugelassen:

Afatinib, Bevacizumab, Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Necitumumab, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pemetrexed, Ramucirumab, Vindesin und Vinorelbin.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.

zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten:

- Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC

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

- Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015
- Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015
- Ceritinib: Beschluss vom 17. Dezember 2015
- Nivolumab: Beschluss vom 4. Februar 2016
- Crizotinib: Beschluss vom 16. Juni 2016
- Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016
- Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016
- Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016
- Nivolumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016
- Afatinib: Beschluss vom 20. Oktober 2016

- Crizotinib: Beschluss vom 15. Dezember 2016

zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC², UICC³), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, Treibermutationen und dem Therapiewunsch des Patienten. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird zudem davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Für Patienten mit NSCLC, bei denen nach einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab, Erlotinib, Gefitinib und Crizotinib, teilweise in Abhängigkeit von vorliegenden Treibermutationen, mehrere Therapieoptionen zur Verfügung.

Da laut vorliegendem Anwendungsgebiet Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben sollten, werden die Wirkstoffe Gefitinib, Erlotinib, Crizotinib, Ceritinib und Osimertinib nicht für die Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Mit Docetaxel und Pemetrexed liegen zwei etablierte Chemotherapeutika für die Zweitlinienbehandlung vor, wobei Pemetrexed bei überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien sind Docetaxel und Pemetrexed, vorbehaltlich patientenindividueller Kriterien und der Tumorhistologie, als therapeutisch vergleichbar anzusehen.

Mit Nivolumab steht für vorbehandelte Patienten eine in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoption zur Verfügung. Für den Wirkstoff wurde vom G-BA gegenüber Docetaxel für vorbehandelte Patienten mit plattenepithelialer Histologie mit Beschluss vom 4. Februar 2016 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Mit Beschluss vom 20. Oktober 2016 wurde Nivolumab gegenüber Docetaxel für vorbehandelte Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert. Nivolumab führte im Vergleich zu Docetaxel, unabhängig von der Tumorhistologie, zu einem moderaten Überlebensvorteil und zu einer bedeutsamen Verringerung von schwerwiegenden und schweren Nebenwirkungen.

In Anbetracht der positiven Nutzenbewertungen für beide Tumorhistologien und unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften/ Experten im vorliegenden Verfahren hält es der G-BA für gerechtfertigt, Nivolumab unabhängig von der Tumorhistologie (plattenepithelial/ nicht-plattenepithelial) als eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

² International Association for the Study of Lung Cancer

³ Union for International Cancer Control

Dem Wirkstoff Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel wurde vom G-BA kein Zusatznutzen attestiert. Für Afatinib wurde gegenüber Docetaxel ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt. Nintedanib in Kombination mit Docetaxel zeigte in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Der therapeutische Stellenwert von Nintedanib ist allerdings derzeit noch nicht abschließend beurteilbar.

Daher werden Nintedanib, Afatinib und Ramucirumab nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die keine der genannten Therapien angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die Nivolumab oder eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG⁴ Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Für die Patientenpopulation 1) wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie ursprünglich wie folgt gefasst: „Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie; Nivolumab: nur bei plattenepithelialer Histologie)“.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften/ Experten im vorliegenden Verfahren und des während des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens gefassten Beschlusses über die Nutzenbewertung zu Nivolumab vom 20. Oktober 2016 (NSCLC– nicht-plattenepitheliale Histologie) wird festgestellt, dass Nivolumab, unabhängig von der vorliegenden Tumorphistologie (plattenepithelial/ nicht-plattenepithelial), eine zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt. Die Einschränkung „Nivolumab: nur bei plattenepithelialer Histologie“ wird für den vorliegenden Beschluss nicht getroffen und die zweckmäßige Vergleichstherapie für die betreffende Patientenpopulation 1) wie folgt gefasst: „Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)“.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab angezeigt ist:

Für diese Patientengruppe stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des

⁴ European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer sowie eine bedeutsame Verringerung von schweren Nebenwirkungen sowie Therapieabbrüchen erreicht wird.

Begründung:

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der dreiarmligen Studie KEYNOTE-010. In dieser offenen, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Phase-II/III-Studie wurden insgesamt 1034 Patienten im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit Pembrolizumab in der Dosierung 2 mg/kg Körpergewicht (345 Patienten), Pembrolizumab in der Dosierung 10 mg/kg Körpergewicht (346 Patienten) oder Docetaxel (343 Patienten) zugeteilt. Für die Nutzenbewertung werden lediglich die Studienarme mit Pembrolizumab in der Dosierung 2 mg/kg Körpergewicht und Docetaxel berücksichtigt.

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem histologisch und zytologisch bestätigten, PD-L1 positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die eine Krankheitsprogression während oder nach einer einzigen vorausgegangenen Platin-haltigen Chemotherapie für Stadium IIIB/IV gezeigt haben. Patienten mit einer bekannten aktivierenden EGFR-Mutation oder ALK-Translokation ihres Tumors mussten eine Progression nach einer EGFR- bzw. ALK-spezifischen Therapie aufweisen. Zum Zeitpunkt der Randomisierung mussten die Patienten einen ECOG Performance Status von 0 oder 1 besitzen.

Das Alter der Studienpopulation lag im Durchschnitt bei 62 Jahren. Die Studienteilnehmer hatten mehrheitlich einen ECOG Performance Status von 1 (66,0%), waren Raucher (79,8%) und befanden sich im Krankheitsstadium IV (90%).

Der PD-L1-Status des Tumorgewebes wurde immunhistochemisch mittels eines DAKO-Tests ermittelt. Hierfür ist der prozentuale Anteil von Zellen bestimmt worden, die eine positive Membranfärbung für PD-L1 aufwiesen, wobei eine Mindestzahl von 100 Zellen vorliegen musste. Der Test erfolgte mit Probenmaterial, das unmittelbar vor dem Studienbeginn entnommen wurde. Der Einschluss der Patienten erfolgte ausschließlich bei dem Vorliegen eines PD-L1 positiven Tumors (PD-L1-Expression $\geq 1\%$). A priori geplante Subgruppenanalysen bezüglich der präspezifizierten PD-L1-Grenzwerte 1 bis $< 50\%$ (schwach positiv) und $\geq 50\%$ (stark positiv) waren vorgesehen.

Primäre Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie KEYNOTE-010 als primärer Endpunkt erhoben. Für die Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber dem Kontrollarm mit Docetaxel zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio (HR) 0,71; 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,58; 0,88]; $p = 0,002$). Hierbei war die mediane Überlebenszeit im Pembrolizumab-Arm (45,2 Wochen) gegenüber dem Docetaxel-Arm (37,0 Wochen) um 8,2 Wochen verlängert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1-Status“ vor (Interaktionstest $p = 0,088$). Pembrolizumab-behandelte

Patienten mit einem PD-L1-Status $\geq 50\%$ wiesen mit 64,8 Wochen eine statistisch signifikante mediane Verlängerung der Überlebenszeit von 29,1 Wochen gegenüber der Docetaxel-Gruppe (35,7 Wochen) auf (HR 0,54; 95%-KI [0,38; 0,77]; $p < 0,001$). Bei Vorliegen eines PD-L1-Status von 1 bis $< 50\%$ zeigte sich zwischen dem Pembrolizumab-Arm mit 40,9 Wochen und dem Docetaxel-Arm mit 37,4 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied in der medianen Überlebenszeit.

Trotz der beobachteten Effektmodifikation wird eine Aufteilung der Gesamtpopulation anhand des PD-L1-Status nicht vorgenommen.

Für Patienten mit einem PD-L1-Status $\geq 50\%$ ergibt sich ein signifikanter Vorteil in der Überlebenszeit. Für Patienten mit einem PD-L1-Status von 1% bis $< 50\%$ zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben zwar kein statistisch signifikanter Vorteil, jedoch auch kein Nachteil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel. Gleichzeitig profitiert die gesamte Gruppe des Interventionsarms von den positiven Effekten in den Endpunktkategorien schwere UE und Therapieabbruch wegen UE gegenüber der Kontroll-Gruppe.

Die beobachtete Effektmodifikation wird dennoch als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte und angesichts verbliebener Unsicherheiten, insbesondere bezüglich eines möglichen Grenzwertes und der zeitlichen Dynamik sowie der heterogenen Verteilung der PD-L1-Expression während des Krankheitsverlaufes und aufgrund einer fehlenden Konsistenz des Effektes über weitere Endpunkte hinweg, wird der Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1-Status“ auf der Grundlage der Gesamtpopulation bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wurde in der Studie KEYNOTE-010 als primärer Endpunkt erhoben. Zum Nachweis einer Progression anhand der RECIST⁵-Kriterien wurden bildgebende Verfahren (Computertomographie, Magnetresonanztomographie) verwendet.

Zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

⁵ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1

Symptomatik

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erhoben. Es wurde die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um mindestens 10 Punkte betrachtet.

EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik

Für keinen der Endpunkte (Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Pembrolizumab- und dem Docetaxel-Arm.

EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik

Für die Endpunkte Alopezie (HR 0,09; 95%-KI [0,06; 0,13]; $p < 0,001$), Mundschmerzen (HR 0,53; 95%-KI [0,39; 0,72]; $p < 0,001$) und periphere Neuropathie (HR 0,64; 95%-KI [0,49; 0,86]; $p = 0,002$) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten des Pembrolizumab-Arms im Vergleich zum Docetaxel-Arm. Die Ereignisse traten im Docetaxel-Arm häufiger als im Interventionsarm auf.

Für die weiteren Endpunkte (Dyspnoe, Schmerzen (Brust), Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere), Husten, Hämoptoe, Dysphagie) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Pembrolizumab- und dem Docetaxel-Arm.

Der Fragebogen EORTC QLQ-LC13 dient der Erfassung der spezifischen Symptomatik bei Patienten mit Lungenkrebs. Die Ereignisse Alopezie, Mundschmerz und periphere Neuropathie zählen zu den typischen Nebenwirkungen der bei Lungenkrebs eingesetzten zytotoxischen Chemotherapie und werden ebenso durch den Fragebogen EORTC QLQ-LC13 erfasst. Dagegen werden typische Nebenwirkungen von neuen Wirkstoffen, z.B. immunvermittelte unerwünschte Ereignisse bei Pembrolizumab, durch den EORTC QLQ-LC13 derzeit nicht abgebildet.

Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D) – Zeit bis zur Verschlechterung

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Bereits zu Beginn der Studie lagen für 14,0% der Intention-to-Treat (ITT)-Population im Pembrolizumab-Arm und 30,9% im Docetaxel-Arm keine Daten vor. Hierbei ist zu beachten, dass es in der offenen Studie KEYNOTE-010 im Docetaxel-Arm bereits zu Beginn der Studie häufig zu einem Studienabbruch kam. Somit besteht ein bedeutsamer Unterschied im Anteil der nicht in die Auswertung eingegangenen Patienten zwischen den Behandlungsgruppen (16,9%). Die Daten zum Endpunkt Gesundheitszustand werden daher nicht als verwertbar angesehen.

Zusammenfassend zeigte sich für Pembrolizumab gegenüber Docetaxel hinsichtlich der durch die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -LC13 erhobenen Krankheitssymptomatik kein Vorteil. Es liegen jedoch Anhaltspunkte für eine Verbesserung der therapiebedingten Morbidität auf Basis der Endpunkten Alopezie, Mundschmerz und periphere Neuropathie vor. Bei der Bewertung wird berücksichtigt, dass die genannten Vorteile von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf einer Verringerung von Nebenwirkungen der zytotoxischen Chemotherapie basieren.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie mittels der Funktionsskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 ermittelt. Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Für keinen der Endpunkte (globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion, kognitive Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Pembrolizumab (HR 0,54; 95%-KI [0,43; 0,67]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE war im Pembrolizumab-Arm (31,1 Wochen) gegenüber dem Docetaxel-Arm (10,3 Wochen) um 20,8 Wochen verlängert. Schwere UE traten im Pembrolizumab-Arm bei 46,6% und im Docetaxel-Arm bei 56,0% der Patienten auf.

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil vom Pembrolizumab-Arm gegenüber dem Docetaxel-Arm (HR 0,37; 95%-KI [0,22; 0,62]; $p < 0,001$). Auch brachen in der Kontrollgruppe mehr Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (13,6% versus 8,3%).

Spezifische UE

Für die Endpunkte immunvermittelte UE, immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigten sich statistisch signifikante Nachteile des Pembrolizumab-Arms gegenüber der Kontrollgruppe. Diese traten häufiger im Pembrolizumab-Arm als im Docetaxel-Arm auf.

Für die weiteren spezifischen UE-Endpunkte zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel. Die betreffenden UE traten im Kontrollarm häufiger als im Pembrolizumab-Arm auf.

Insgesamt kann für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE ein Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel festgestellt werden. Nachteile werden ausschließlich innerhalb der spezifischen UE für die immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet. Bei der Bewertung der Nebenwirkungen wird berücksichtigt, dass sich die Erhebung der spezifischen UE an dem investigativen Wirkstoff orientiert, so dass insbesondere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse erhoben werden. Zusammenfassend ergibt sich für die Nebenwirkungen ein Vorteil durch eine Therapie mit Pembrolizumab gegenüber Docetaxel.

Gesamtbewertung:

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen liegen Ergebnisse zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Pembrolizumab führt gegenüber Docetaxel zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 8,2 Wochen, was als eine bisher nicht erreichte relevante Verbesserung beurteilt wird.

Vorteile von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier zeigen sich positive Effekte in der therapiebedingten Morbidität aufgrund der Verringerung von Nebenwirkungen der zytotoxischen Chemotherapie. Für die krankheitsspezifische Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine vorteilhaften Effekte für Pembrolizumab.

Pembrolizumab führt im Vergleich zu Docetaxel zu einer deutlichen Verringerung von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie dem Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund von UE. Nachteile von Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel zeigen sich nur in Teilaspekten der Nebenwirkungen bei den spezifischen UE für die immunvermittelten Nebenwirkungen. Bei allen weiteren spezifischen UE zeigten sich dagegen Vorteile von Pembrolizumab gegen Docetaxel. Insgesamt kann für Pembrolizumab gegenüber Docetaxel ein bedeutsamer Vorteil hinsichtlich der Nebenwirkungen festgestellt werden.

Im Ergebnis wird für Pembrolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Docetaxel festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind insbesondere die Ergebnisse zu subjektiven Endpunkten als potenziell hoch verzerrt anzusehen und somit nur von begrenzter Aussagekraft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird insgesamt jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotential des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:

Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vorgelegt.

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).

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet zu ermöglichen (Ramucirumab, 1. September 2016; Nivolumab (NSCLC), 20. Oktober 2016; Afatinib, 20. Oktober 2016), verwendet der G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen:

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird als Untergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2016 (85 657) und für die Obergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2015 plus die erwartete Inzidenz für 2016 (84 114 + 57 245) herangezogen. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass sowohl alle inzidenten Fälle eines Jahres eine Erstlinientherapie erhalten können als auch alle Fälle der 5-Jahres-Prävalenz für eine Folgetherapie infrage kommen.

Über acht Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 - 82%.
2. Davon befinden sich 61,6 - 66,1% der Patienten im Stadium IIIB / IV.
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 - 78,5% der Fälle durchgeführt.
4. Es wird angenommen, dass bei 66,3% der NSCLC-Patienten eine Platin-haltige Erstlinienchemotherapie durchgeführt wird.
5. Der Anteil von Patienten im Stadium IIIB / IV nach vorheriger Chemotherapie mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Grenzwert $\geq 1\%$) liegt zwischen 66,4 - 70,0%.
6. Nach einer Platin-haltige Erstlinienchemotherapie kommt in 31,3 - 44,4% der Fälle eine weitere aktive, tumorspezifische (Chemo-)Therapie infrage.
7. Nach einer Platin-haltige Erstlinienchemotherapie kommt in 55,6 - 68,7% der Fälle eine weitere aktive, tumorspezifische (Chemo-)Therapie nicht infrage.
8. Ein Anteil von 86,8% der deutschen Bevölkerung ist GKV-versichert.

Rechenschritt 5 basiert auf den Angaben der vorliegenden Dossierbewertung zu Pembrolizumab (NSCLC). Der G-BA hält es in Ermangelung einer besseren Datenlage für sachgerecht, für die Herleitung im Schritt 7 auf die Schlussfolgerung abzustellen, dass der Anteil der Patienten, die nach einer Erstlinienchemotherapie mit einer Best-Supportive-Care weiterbehandelt werden (55,6 - 68,7%), aus dem Anteil der Patienten, die eine aktive, tumorspezifische (Chemo-)Therapie erhalten haben (Schritt 6, 31,3 - 44,4%), abgeleitet werden kann. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass Patienten nach Abschluss der Erstlinien(Chemo-)Therapie regelhaft im Rahmen einer Best-Supportive-Care weiterbehandelt werden, falls eine weitere tumorspezifische (Chemo-)Therapie nicht infrage kommt.

Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die genannten Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten sind jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen 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 KEYTRUDA® (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Januar 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Pembrolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt / medizinisches Fachpersonal
- Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand liegen keine Studiendaten zur Beurteilung des Zusatznutzens vor.

Vor Beginn einer Behandlung mit Pembrolizumab sollte regelhaft der PD-L1-Status der Tumoren vorliegen. Bei der Bestimmung des PD-L1-Status des Tumors sollte eine entsprechend validierte und robuste Methode verwendet werden, um falsch-negative oder falsch-positive Bestimmungen zu minimieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2017).

Folgende Wirkstoffe sind in den jeweiligen Teilpopulationen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst:

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist: Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab
- 2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist: Best-Supportive-Care

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden Angaben zu diesen Wirkstoffen gemeinsam in den entsprechenden Tabellen abgebildet.

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Pembrolizumab wird die entsprechend der Fachinformation für KEYTRUDA® (Stand: August 2016) empfohlene Dosierung zugrunde gelegt. Die Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körperoberfläche oder Körpergewicht dosiert werden, wird ein Standardpatient (gemäß Mikrozensus 2013) mit einem Körpergewicht von 76,3 kg und einer Körpergröße von 1,72 m zugrunde gelegt. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (nach Du Bois 1916).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	alle 21Tage 2 mg/kg	17 Zyklen	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	<i>patientenindividuell unterschiedlich</i>			
Docetaxel	alle 21 Tage 75 mg/m ²	17 Zyklen	1	17
Nivolumab	alle 14 Tage 3 mg/kg	26 Zyklen	1	26
Pemetrexed	alle 21 Tage 500 mg/m ²	17 Zyklen	1	17

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	25 mg/ml	152,6 mg	4 x 50 mg	17	68 Dfl.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	<i>patientenindividuell unterschiedlich</i>				
Docetaxel	20 mg/ml	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 Dfl.
Nivolumab	10 mg/ml	228,9 mg	1 x 40 mg	26	26 Dfl.
			2 x 100 mg	26	52 Dfl.
Pemetrexed	25 mg/ml	945,0 mg	2 x 500 mg	17	34 Dfl.
Jeweils größte Packung Dfl.: Durchstechflaschen					

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	2 095,38 € 50 mg (2 ml), 1 Durchstechflasche	1 977,22 € [1,77 € ⁷ ; 116,39 € ⁸]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best-Supportive-Care	<i>patientenindividuell unterschiedlich</i>	
Docetaxel	1 396,73 ⁶ € 160 mg (8 ml), 1 Durchstechflasche	1 329,20 € [1,77 € ⁷ ; 65,76 € ⁸]
Nivolumab	590,04 ⁶ € 40 mg (4 ml), 1 Durchstechflasche	556,21 € [1,77 € ⁷ ; 32,06 € ⁸]
	1 458,62 ⁶ € 100 mg (10 ml), 1 Durchstechflasche	1 376,70 € [1,77 € ⁷ ; 80,15 € ⁸]
Pemetrexed	2 533,24 ⁶ € 500 mg (20 ml), 1 Durchstechflasche	2 077,31 € [1,77 € ⁷ ; 454,16 € ⁸]
Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2017		

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreise 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 für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Pemetrexed			
<u>Prämedikation</u>			
2 x 4 mg Dexamethason oral	72,04 €	51	73,48 €
Folsäure 350 - 1000 µg oral	12,13 €	365	44,27 € - 88,55 €
Vitamin B ₁₂ 1000 µg i.m.	6,71	6	4,03 €
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2017)			
Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.			

⁶ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer)

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V

⁸ Rabatt nach § 130a SGB V

Es wurden 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 Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung, hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel unterliegen den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (so genannte OTC-Arzneimittel) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Arzneimittel unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung sondern gemäß § 129 Absatz 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung oder einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. 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 sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 15. Oktober 2015, eingegangen am 16. Oktober 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. November 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Dezember 2015 statt.

Nach Erteilung der Zulassung für das neue Anwendungsgebiet durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 29. Juli 2016 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 12. August 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. August 2016 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 Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 10. November 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. November 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 20. Dezember 2016 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 24. Januar 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. August 2016	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Zulassung
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2016	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	13. Dezember 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. Januar 2017 17. Januar 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens, erneute Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Februar 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Februar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken