

# Tragende Gründe



## 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: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)

Vom 3. August 2017

### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1    Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1    Zugelassenes neues Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2    Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3    Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.2    Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	9
2.3    Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4    Therapiekosten .....	11
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>17</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>17</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 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 27. Januar 2017 hat Pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>®</sup>) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS]  $\geq$  50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 10. Februar 2017, 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. Mai 2017 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 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 vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 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 neues Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) gemäß Fachinformation

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS]  $\geq 50$  %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus  
*oder*
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)  
*oder*
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

---

<sup>1</sup> 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 vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffe zugelassen:

Bevacizumab, Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Necitumumab, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin

Zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet ordnungsfähig im Off-Label-Use:

Carboplatin

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

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

Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten – (Stand: 08.06.2016): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) ordnungsfähig sind:

Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

Necitumumab: Beschluss vom 15.09.2016

zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IV befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ.

Nach der vorliegenden Evidenz aus Leitlinien und systematischen Reviews kommen als Vergleichstherapie für Pembrolizumab die Therapieoptionen in Betracht, die auch ohne Berücksichtigung der PD-L1-Expression in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen

nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms angewandt werden. Da aber Patienten mit Tumoren mit aktivierten EGFR- oder ALK-Mutationen vom Anwendungsgebiet ausgeschlossen sind, kommen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib) und ALK-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren (Crizotinib, Ceritinib) nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Bei entsprechendem Allgemeinzustand des Patienten stellt eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie den Standard dar. Diese umfasst nach vorliegender Evidenz und dem Zulassungsstatus der entsprechenden Arzneimittel eine Kombination aus Cisplatin und einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed), wobei alle Kombinationen als gleichwertig zu sehen sind und keine Kombination präferiert werden kann. Bei der Entscheidung für eine bestimmte Kombination sind vor allem patientenindividuelle Faktoren ausschlaggebend. Carboplatin ist nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann aber in der gesetzlichen Krankenversicherung für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. bei vorbestehender Neuropathie, bei relevanter Hörschädigung, bei besonderer Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

Aus den aktuellen Leitlinien kann nicht eindeutig abgeleitet werden, ob eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 in Betracht gezogen werden kann. Es ist die Toxizität einer platinbasierten Kombinationschemotherapie gegen den erwarteten Nutzen unter Berücksichtigung des reduzierten Allgemeinzustandes und weiterer patientenindividueller Kriterien abzuwägen. Für Patienten mit ECOG PS 2 kann alternativ eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin angewendet werden.

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

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Für die Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS]  $\geq 50$  %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 024, die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen wird. Bei dieser Studie handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für die Anwendung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Die Studie KEYNOTE 024 ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Pembrolizumab und einer platinbasierten Chemotherapie. Es wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasierendem NSCLC eingeschlossen, deren Tumore PD-L1 exprimieren (stark positive PD-L1-Expression: TPS  $\geq 50$  %). Die Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (ECOG-Status 0 oder

1) und ihre Tumore sollten keine aktivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen. Die Patienten durften keine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium erhalten haben. Insgesamt wurden 305 Patienten auf die Studienarme randomisiert, 154 Patienten auf den Pembrolizumab-Arm und 151 Patienten auf den Vergleichsarm (platinbasierte Kombinationschemotherapie). Von den 151 Patienten, die im Kontrollarm eine Platinbasierte Chemotherapie erhielten, wurden 47 Patienten (31 %) mit Cisplatin und 103 Patienten (68 %) mit Carboplatin behandelt.

Die Studie wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts der zweiten Interimsanalyse (09.05.2016) aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie im Gesamtüberleben beendet. Dieser zweite Datenschnitt war prospektiv geplant nach Erreichen von 175 Ereignissen für den primären Endpunkt progressionsfreie Überleben. Die Behandlung der Patienten erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten. Die Patienten konnten in beiden Behandlungsarmen nach Abbruch der Studienmedikation mit Folgetherapien behandelt werden. Bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung war ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe erlaubt.

#### Relevante Teilpopulation der Studie

Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin auf Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) eingeschränkt. Patienten, für die zugelassene Behandlungen infrage kommen, sollten nicht mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie behandelt werden. Die Behandlung mit carboplatinbasierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 war nicht explizit nach diesen Kriterien eingeschränkt. Die Eignung eines Patienten für ein bestimmtes platinbasiertes Kombinationschemotherapieregime wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung bestimmt. Mit Hilfe einer retrospektiven Befragung der Ärzte zur Begründung der Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie kann ermittelt werden, ob die Behandlung der Patienten mit Carboplatin in der Studie den Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie entsprach. Auf Grund der Befragung der Ärzte ist es möglich, zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 024 heranzuziehen, die als Näherung an die Vorgaben der Off-Label Richtlinie angesehen werden kann. Aufgrund des Studiendesigns bleibt die Randomisierung auch für die Teilpopulation erhalten. Die für diese Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (109 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 107 Patienten im Vergleichsarm) enthält die Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet und mit Cisplatin behandelt werden sollten, Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden und Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aber aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden.

Wegen fehlender Details zur Befragung der Ärzte verbleibt eine Unsicherheit, ob die relevante Teilpopulation vollständig die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erfüllt. Dennoch wird davon ausgegangen, dass die mit Carboplatin behandelten Patienten der Teilpopulation die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet erfüllen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie (HR: 0,57 [0,36; 0,92],  $p = 0,020$ ).

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Der hohe Anteil an Therapiewechslern verzerrt den interessierenden Behandlungseffekt nicht, da Pembrolizumab als Zweitlinientherapie einen zugelassenen und adäquaten Bestandteil der Therapiestrategie der Kontrollgruppe darstellt. Unsicherheiten ergeben sich aus den insgesamt unreifen Daten zum Gesamtüberleben.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der in seinem Ausmaß beträchtlich ist.

### Morbidität

#### *Symptomatik*

Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit Hilfe der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erhoben. Für die Bewertung werden die Time-to-Event-Analysen herangezogen, die auf der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert basieren.

Für die Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Geringe Rücklaufquoten, ein hoher Anteil an informativen Zensurierungen und die unverblindete Erhebung der subjektiv gemessenen Endpunkte führen für die Symptomatik zu einem hohen Verzerrungspotential. Demnach ergibt sich für diese 8 Endpunkte zur Symptomatik jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

Für die Endpunkte Fatigue, Schlaflosigkeit und Hämoptoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesen Endpunkten aber nicht mehr als geringfügig.

#### *Gesundheitszustand*

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Für die Zeit bis zur Verschlechterung zeigt sich für das Responsekriterium 7 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied und für das Responsekriterium 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt aber nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich insgesamt für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer platinbasierten Chemotherapie.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Patientenberichteten Symptomatik überwiegen eindeutig die positiven Effekte von Pembrolizumab, die insgesamt eine deutliche Verbesserung der Symptomatik für die Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie aufzeigen. Es liegen Anhaltspunkte für eine Verbesserung der therapiebedingten Morbidität auf Basis der Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie vor.

## Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet. In den für die Bewertung herangezogenen Time-to-Event-Analysen zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt für Pembrolizumab bei den Funktionsskalen: körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion. Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassend ergeben sich damit für Endpunkte des Fragebogens zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Vorteile für die Behandlung mit Pembrolizumab, die insgesamt als eine relevante Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie bewertet werden.

Insgesamt kann aufgrund des hohen Verzerrungspotentials wegen geringer Rücklaufquoten, des hohen Anteils informativer Zensierungen und unverblindeter Erhebung der subjektiv gemessenen Endpunkte in der Endpunktkategorie Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie gesehen werden.

## Nebenwirkungen

### *SUE, schwere UE (CTCAE $\geq$ 3), Abbruch wegen UE*

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab ist daher für diese Endpunkte nicht belegt.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq$  3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

### *Immunvermittelte UE, SUE und schwere UE*

Für die Endpunkte immunvermittelte UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq$  3) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für alle 3 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

Das Ausmaß des höheren Schadens wird für den Endpunkt immunvermittelte UE als beträchtlich eingeschätzt. Für die schwerwiegenden Nebenwirkungen immunvermittelte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq$  3) ergibt sich ein höherer Schaden. Das Verzerrungspotential der vom pU nachgereichten Analysen zu immunvermittelten UE, SUE und schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq$  3) ist wegen hoher Anteile an Beobachtungen mit potenziell informativer Zensierung als hoch anzusehen.

Zu weiteren spezifischen UE legt der pharmazeutische Unternehmer für die relevante Teilpopulation keine Daten vor.

Ein hoher Anteil an Patienten in der Gesamtpopulation hat in beiden Gruppen die Behandlung vorzeitig abgebrochen, UE wurden anschließend nur 30 bzw. SUE nur 90 Tage nachbeobachtet. Da die Behandlungsdauern im Median sehr verschieden sind (7 Monate im Pembrolizumab-Arm versus 3,5 Monate im platinbasierten Kombinationschemotherapie-Arm) sind auch die Beobachtungszeiten für UE bzw. SUE sehr verschieden zwischen den Behandlungsgruppen. Eine kürzere Beobachtungszeit wegen Behandlungsabbruch kann sich durch eine damit einhergehende informative Zensierung verzerrend auf den geschätzten Effekt auswirken.



Insgesamt kann für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ein Vorteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie festgestellt werden. Nachteile werden innerhalb der spezifischen UE für die immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet. Zusammenfassend ergibt sich für die Nebenwirkungen ein Vorteil durch eine Therapie mit Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS]  $\geq 50$  %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen liegen Ergebnisse der relevanten Teilpopulation in der Studie KEYNOTE 024 zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Pembrolizumab führt im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens. Vorteile von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier zeigen sich positive Effekte in der Symptomatik aufgrund der Verringerung von bedeutsamen Symptomen. Für die Lebensqualität zeigen sich vorteilhafte Effekte für Pembrolizumab in den Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion.

Pembrolizumab führt im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zu einer deutlichen Verringerung von schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). Nachteile von Pembrolizumab im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zeigen sich nur in Teilaspekten der Nebenwirkungen bei den immunvermittelten Nebenwirkungen. Zu weiteren spezifischen UE liegen für die relevante Teilpopulation keine Daten vor. Die negativen Effekte bei den immunvermittelten Nebenwirkungen stellen die positiven Effekte jedoch nicht infrage.

Im Ergebnis wird für Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS]  $\geq 50$  %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber platinbasierter Chemotherapie festgestellt.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Aussagesicherheit für den festgelegten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene und des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

Ergebnisse zu Patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit fehlenden Verblindung als potentiell hoch verzerrt anzusehen und nur von begrenzter Aussagekraft. Das Verzerrungspotenzial auf diesen Endpunktebenen wird insgesamt jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.

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

ca. 4 000 Patienten

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

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird nur die Inzidenz für 2017 (56 209 Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen, da es sich hier um

Patienten in Erstlinientherapie handelt und es damit unwahrscheinlich ist, dass die prävalenten Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben. Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei 81,4 % (45 754 Patienten).<sup>2</sup>
2. Davon befinden sich 49,2 % der Patienten im Stadium IV (22 511 Patienten).<sup>2</sup>
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 – 78,5 % der Fälle durchgeführt (17 310 – 17 671 Patienten).<sup>3</sup>
4. Der Anteil der Patienten ohne EGFR-positive Tumormutation liegt bei 95,1 % (16 462 – 16 805 Patienten). Dementsprechend weisen 848 – 866 Patienten eine EGFR-positive Tumormutation auf.<sup>4</sup>
5. Der Anteil der Patienten ohne ALK-positive Tumormutation liegt bei 96,1 % - 98 % (16 635 – 17 318 Patienten). Dementsprechend weisen 353 - 675 Patienten eine ALK-positive Tumormutation auf.<sup>5</sup>
6. Die Patienten mit EGFR-positiver Tumormutation und die Patienten mit ALK-positiver Tumormutation werden jeweils von den Patienten aus Rechenschritt 3 subtrahiert (15 787 – 16 452 Patienten).
7. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) beträgt 28,9 % (4 562 – 4 755 Patienten).<sup>6</sup>
8. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 86,1 % ergeben sich 3 928 bis 4 094 Patienten in der Zielpopulation.

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind 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: 23. Juni 2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](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

---

<sup>2</sup> Dossier zu diesem Beschluss: Pembrolizumab (Erstlinienbehandlung, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); Vorgangsnummer: 2017-02-15-D-274

<sup>3</sup> Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016

<sup>4</sup> Pembrolizumab: Nutzenbewertung IQWiG zu diesem Beschluss (A17-06), Literatur: Quelle [32]

<sup>5</sup> Crizotinib: Nutzenbewertung IQWiG zum Beschluss vom 16. Juni 2016 (A15-59)

<sup>6</sup> Zulassungsstudie des pharmazeutischen Unternehmers (KEYNOTE 024)

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. Juli 2017).

### 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	1 x alle 21 Tage	17 Zyklen	1	17
zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:<sup>7</sup></i>				
Cisplatin <sup>8 9</sup>	1 x pro 21 Tage Zyklus	17 Zyklen	1	17
Carboplatin <sup>10</sup>	1 x pro 21 Tage	17 Zyklen	1	17
+ Vinorelbin	2 x pro 21 Tage Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Gemcitabin	2 x pro 21 Tage Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Docetaxel	1 x pro 21 Tage Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Paclitaxel	1 x pro 21 Tage Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Pemetrexed	1 x pro 21 Tage Zyklus	17 Zyklen	1	17

<sup>7</sup> Zusammengefasste Darstellung, da sich hinsichtlich der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin keine Unterschiede für den Kombinationspartner ergeben.

<sup>8</sup> Angaben aus Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Stand: 04/2015)

<sup>9</sup> Laut Fachinformation (CISPLATIN ACCORD (Stand: 04/2015)) wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Die verschiedenen Dosierungen sind mit der Angabe der Dosisspanne (75 – 100 mg / m<sup>2</sup> KOF) abgebildet.

<sup>10</sup> Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg / m<sup>2</sup> bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve).

+ nab-Paclitaxel <sup>11</sup>	3 x pro 21 Tage Zyklus	17 Zyklen	3	51
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin:</i>				
Gemcitabin	3 x pro 28 Tage Zyklus	13 Zyklen	3	39
Vinorelbin	1 x pro 7 Tage Zyklus	52 Zyklen	1	52

### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17	34 Dfl.
zweckmäßige Vergleichstherapie:					
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</i>					
Cisplatin	75 - 100 mg / m <sup>2</sup>	141,8 - 189 mg	1 x 50 mg 1 x 100 mg bis 2 x 100 mg	17	17 Dfl. 50 mg 17 Dfl. 100 mg <u>bis</u> 34 Dfl. 100 mg
Carboplatin <sup>12</sup>	500 mg / m <sup>2</sup>	945 mg	1 x 600 mg 1 x 450 mg	17	17 Dfl. mit 600 mg 17 Dfl. mit 450 mg
+Vinorelbin	25 – 30 mg / m <sup>2</sup>	47,3 mg – 56,7 mg	1 x 50 mg bis 1 x 50 mg 1 x 10 mg	34	34 Dfl. mit 50 mg <u>bis</u> 34 Dfl. mit 50 mg 34 Dfl. mit 10 mg

<sup>11</sup> nab-Paclitaxel ist nur in Kombination mit Carboplatin anzuwenden (Fachinformation: ABRAXANE CELGENE).

<sup>12</sup> Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg / m<sup>2</sup> bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve).

+Gemcitabin	1250 mg / m <sup>2</sup>	2362,5 mg	2 × 1000 mg 2 × 200 mg	34	68 Dfl. mit 1000 mg 68 Dfl. mit 200 mg
+Docetaxel	75 mg / m <sup>2</sup>	141,8 mg	1 × 160 mg	17	17 Dfl. mit 160 mg
+Paclitaxel	175 mg / m <sup>2</sup>	330,8 mg	1 × 300 mg 2 × 30 mg	17	17 Dfl. mit 300 mg 34 Dfl. mit 30 mg
+Pemetrexed	500 mg / m <sup>2</sup>	945 mg	2 × 500 mg	17	34 Dfl. mit 500 mg
+nab-Paclitaxel	100 mg / m <sup>2</sup>	189 mg	2 × 100 mg	51	102 Dfl. mit 100 mg
<i>Monotherapie mit Gemcitabin und Vinorelbin:</i>					
Gemcitabin	1000 mg / m <sup>2</sup>	1890 mg	2 × 1000 mg	39	78 Dfl. mit 1000 mg
Vinorelbin	25 – 30 mg / m <sup>2</sup>	47,3 - 56,7 mg	1 × 50 mg <u>bis</u> 1 × 50 mg 1 × 10 mg	52	52 Dfl. mit 50 mg <u>bis</u> 52 Dfl. mit 50 mg 52 Dfl. mit 10 mg
Dfl.: Durchstechflaschen					

### 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	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	4 133,43 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	3 898,87 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 232,79 € <sup>14</sup> ]
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cisplatin	83,80 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	72,81 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 9,22 € <sup>14</sup> ]
	47,40 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	41,02 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 4,61 € <sup>14</sup> ]
Carboplatin <sup>15</sup>	333,84 € 600 mg, 1 Durchstechflasche	316,75 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 15,32 € <sup>14</sup> ]
	252,92 € 450 mg, 1 Durchstechflasche	239,67 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 11,48 € <sup>14</sup> ]
Vinorelbin	156,38 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	136,21 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 18,40 € <sup>14</sup> ]
	41,33 € 10 mg, 1 Durchstechflasche	35,72 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 3,84 € <sup>14</sup> ]
Gemcitabin	74,21 € 1000 mg, 1 Durchstechflasche	69,44 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 3,00 € <sup>14</sup> ]
	28,68 € 200 mg, 1 Durchstechflasche	26,07 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 0,84 € <sup>14</sup> ]
Docetaxel	1 397,30 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1 220,09 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 175,44 € <sup>14</sup> ]
Paclitaxel	1 181,43 € 300 mg, 1 Durchstechflasche	1 124,11 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 55,55 € <sup>14</sup> ]
	127,27 € 30 mg, 1 Durchstechflasche	119,98 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 5,52 € <sup>14</sup> ]
Pemetrexed	2 533,24 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	2 077,31 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 454,16 € <sup>14</sup> ]
nab-Paclitaxel	415,56 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	391,39 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 22,40 € <sup>14</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2017

<sup>13</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>14</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>15</sup> Arzneimittel, die durch Zustimmung des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers zum vorliegenden Off-Label Use verordnungsfähig sind; siehe Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie.

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

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.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung <sup>16</sup>	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung <sup>17</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Cisplatin	<u>Forcierte Diurese</u> <sup>18</sup> : Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 mg / Tag	10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €, 9,81 €)	9,11 €	17	154,87 €
	<u>Hydrierung</u> : Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l / Tag	10 x 1000 ml: 35,47 € 20 x 500 ml: 50,91 €	32,58 € (1,77 €, 1,12 €) 43,91 € (2,55 €, 4,45 €)	9,77 € bis 15,23 €	17	166,16 € bis 258,87 €
Paclitaxel	<u>Prämedikation</u> <sup>19</sup> : Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 79,21 € (FB)	72,04 € (1,77 €, 5,40 €)	7,20 €	17	122,47 €
	Diphenhydramin 50 mg/Tag, i.v.	100 x 20 mg: 68,45 €	63,50 € (1,77€, 3,18 €)	1,91 €	17	32,39 €
	Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	5 x 50 mg: 15,03 €	13,06 € (1,77€, 0,20 €)	2,61 €	17	44,40 €
Pemetrexed	<u>Prämedikation</u> <sup>20</sup> : Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 79,21 € (FB)	72,04 € (1,77€, 5,40 €)	1,44 €	51	73,48 €
	Folsäure 350 - 1 000 µg/Tag, oral	100 x 400 µg: 14,95 €	12,25 € (0,75€, 1,95 €)	0,12 € bis 0,25 €	365	44,71 € bis 89,43 €
	Vitamin B12 1 000 µg/Tag, i.m.	10 x 1000 µg: <sup>21</sup> 7,40 €	6,71€ (0,37€, 0,32 €)	0,67 €	6	4,03 €
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.						

<sup>16</sup> Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (§130 SGB V und § 130a SGB V); Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2017

<sup>17</sup> Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag

<sup>18</sup> Angaben aus Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Stand: 04/2015)

<sup>19</sup> Angaben aus Fachinformation Paclitaxel HAEMATO (Stand: 03/2013)

<sup>20</sup> Angaben aus Fachinformation ALIMTA (Stand: 01/2017)

<sup>21</sup> Festbetrag Cyanocobalamin, 10 x 1000 µg, Injektionslg.: 7,40 € (Stand: 15.07.2017)



### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) 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, c) 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 (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten 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, 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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 12. Februar 2014 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 16. Dezember 2016 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 10. Februar 2017 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 10. Februar 2017 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. Mai 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juni 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 20. Juni 2017 statt.

Mit Schreiben vom 21. Juni 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Juni 2017 übermittelt.

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 25. Juli 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. August 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Januar 2017	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2017	Bestätigung/Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	13. Juni 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. Juni 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	27. Juni 2017 4. Juli 2017 18. Juli 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juli 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. August 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. August 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken