

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

### Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom)

Vom 16. März 2018

#### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
	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 .....	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 .....	10
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten .....</b>	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>15</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 folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Pembrolizumab wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

In seiner Sitzung am 4. Februar 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 24. August 2017 hat Pembrolizumab die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 8. September, d.h. spätestens 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 „als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, oder als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen

oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1)“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 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 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 Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda®) gemäß Fachinformation (Zulassung vom 24. August 2017)**

1. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.
2. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)  
Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie
  - a) Für Patienten mit einem Frührezidiv ( $\leq 6$  Monate)
    - Vinflunin
  - b) Für Patienten mit einem Spätrezidiv ( $> 6 - 12$  Monate)
    - Vinfluninoder

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
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. Für die Therapie des Urothelkarzinoms sind neben Pembrolizumab die Wirkstoffe Cisplatin, Doxorubicin, Gemcitabin, Methotrexat, Nivolumab, Atezolizumab und Vinflunin zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist in der vorliegenden Therapiesituation nicht angezeigt.
- zu 3. Zur Arzneimitteltherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Therapie liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinoms wird von den Leitlinien einhellig Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin empfohlen.

Eine relevante Anzahl von Patienten ist allerdings nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet. Die von Leitlinien für dieses Patientenkollektiv insbesondere empfohlene Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen. Patienten, die für Cisplatin ungeeignet sind, sind jedoch klinisch nicht als einheitliche Gruppe anzusehen. Für Patienten bspw. mit schlechtem Allgemeinzustand kann alternativ zu Carboplatin mit Gemcitabin eine Monochemotherapie in Betracht gezogen werden. Ausgehend von der vorliegenden Evidenz kann keine eindeutige Empfehlung für die im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel abgeleitet werden. Der G-BA hat daher für die Teilpopulation der Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht geeignet sind, eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Vinflunin weist in der Therapiesituation nach vorangegangener Cisplatin-basierter Chemotherapie bei insgesamt limitierter Evidenz aufgrund seiner Zulassungsstudie derzeit noch den umfassendsten Evidenzkörper auf. Im Rahmen der Zulassungsstudie

wurden jedoch vornehmlich Patienten untersucht, die innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie rezidierten. Vinflunin ist für diese Patienten mit frühem Rezidiv als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz kann jedoch auch keine definierte Abgrenzung zwischen Frührezidiv und Spätrezidiv erfolgen.

Gemäß den Empfehlungen aus relevanten Leitlinien sind daher auch bei Patienten mit Rezidiv 6 bis 12 Monate nach der Erstlinientherapie sowohl Vinflunin als auch eine Wiederaufnahme der Cisplatin-basierten Erstlinien-Chemotherapie als zweckmäßige Therapieoptionen anzusehen. Es liegt keine Evidenz vor, die einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen gegenüber der jeweiligen anderen aufzeigt.

In den für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie heranzuziehenden Leitlinien und unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz liegen, Vinflunin ausgenommen, keine Empfehlungen für eine anderweitige Monotherapie, beispielsweise mit Doxorubicin, vor.

Seit Kurzem stehen im Anwendungsgebiet zudem, sowohl in der Erstlinientherapie als auch danach, Wirkstoffe aus der Gruppe der PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert jedoch derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet nach platinhaltiger Vortherapie sind in der Gesamtschau somit sowohl Vinflunin als auch eine erneute Behandlung mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie bei Patienten mit einem Spätrezidiv zweckmäßige Therapieoptionen.

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**

#### **1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Für die Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Teilanwendungsgebiet Ergebnisse einarmiger Studien bzw. einzelner Arme von vergleichenden Studien nicht-adjustiert gegenüber.

Auf Seiten der zu bewertenden Intervention gingen in den deskriptiven Vergleich die Ergebnisse der Studie KEYNOTE052 ein. KEYNOTE052 ist eine multizentrische, nicht-randomisierte, offene, einarmige, Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom. Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung war die Studie noch nicht abgeschlossen. Eingeschlossen wurden 370 Patienten, die keine

vorangegangene systemische Chemotherapie erhalten hatten und nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet waren. Eine fehlende Eignung für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie wurde als gegeben erachtet, wenn der ECOG-Performance-Status  $\geq 2$  war, die Kreatinin-Clearance 60 ml/min unterschritt, ein schwerwiegender Hörverlust, eine schwerwiegende periphere Neuropathie vorlag oder wenn die Herzfunktion eingeschränkt war. Patienten, die für Therapien mit kurativer Intention in Frage kamen, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte in der Studie fachinformationskonform in einer fixen Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen, für regelhaft insgesamt bis zu 24 Wochen.

Als primärer Endpunkt wurde das Ansprechen nach RECIST-Kriterien erhoben. Das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die Dauer des Ansprechens wurden als sekundäre Endpunkte erhoben. Mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und der visuellen Analogskala des EQ-5D wurde die Symptomatik der Patienten explorativ erfasst. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 untersucht.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Kombination Carboplatin und Gemcitabin als Vergleichstherapie heran und hat entsprechend Studien identifiziert, in denen die Patienten die Kombination von Carboplatin und Gemcitabin erhielten. Vier der herangezogenen Studien waren einarmig (Bellmunt 2001 mit 16 eingeschlossenen Patienten, Carles 2000 mit 17 Patienten, Linardou 2004 mit 58 Patienten und Sella 2012 mit 23 Patienten). Darüber hinaus wurde ein einzelner Studienarm der Studie De Santis 2012 (119 Patienten) und des retrospektiven Vergleichs von Kim 2015 (22 Patienten) berücksichtigt.

Vor dem Hintergrund der bereits oben beschriebenen besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus dem indirekten Vergleich gegenüber Carboplatin und Gemcitabin grundsätzlich zu berücksichtigen.

Soweit die in den Studien als Komparator eingesetzte Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

In den Publikationen zu den Studien wurden unterschiedliche Endpunkte berichtet. So liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben nur aus 4 Studien vor; Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität fehlen in Gänze. Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen wurden nur selektiv berichtet und sind daher unvollständig.

### Gesamtbewertung

Insgesamt ist in der Erstlinientherapie von Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen von Pembrolizumab aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht belegt. Es liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor, die nicht allein durch systematische Verzerrung zustande gekommen sein könnten. Insbesondere die Ergebnisse zum Gesamtüberleben des nicht-adjustierten Vergleichs liegen mit 11,0 Monaten im Vergleich zu 7,2 bis 10 Monaten unter Behandlung mit Gemcitabin und Carboplatin in einer Größenordnung, bei der nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass der Unterschied allein auf systematische Verzerrung zurückzuführen ist.

## 2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorangegangener Cisplatin-basierter Chemotherapie liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

## Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der offenen, randomisierten und aktiv-kontrollierten Studie KEYNOTE 045 vor.

In der noch laufenden Studie KEYNOTE 045 wurden an 120 Zentren weltweit erwachsene Patienten mit metastasierendem oder lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom und Progress nach vorangegangener platinbasierter Chemotherapie untersucht. Insgesamt wurden 542 Patienten eingeschlossen und im Interventionsarm mit Pembrolizumab (N = 270) beziehungsweise im Vergleichsarm (N = 272) mit einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes behandelt, wobei in letzterem die Wirkstoffe Vinflunin, Docetaxel und Paclitaxel zu Verfügung standen. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden die Ergebnisse des Interventionsarms den Ergebnissen in der Gesamtpopulation des Vergleichsarms der Studie gegenübergestellt. Die Zuteilung zur jeweiligen Chemotherapie fand vor der Randomisierung statt. Daher ist es möglich, die Teilpopulation gesondert zu betrachten, die konform mit der europäischen Zulassung mit Vinflunin behandelt wurde, und zwar ohne die Randomisierung aufzuheben. Bewertungsrelevant sind somit diejenigen Patienten, die nach Maßgabe des Arztes bei Studienbeginn einer Vinflunin-Behandlung zugeteilt wurden (Interventionsarm: N = 82, Vergleichsarm: N = 90).

Die überwiegende Mehrheit der Patienten wies eine Fernmetastasierung auf; das Urothelkarzinom nur weniger Patienten war ausschließlich lokal fortgeschritten (Interventionsarm: 97,8% vs. 2,2%; Vergleichsarm: 97,1% vs 2,9%). Diese Verteilung wird als für den deutschen Versorgungskontext repräsentativ angesehen. Imbalancen bei weiteren Patientencharakteristika, insbesondere bei prognostisch relevanten (z.B. Lebermetastasierung), lagen nicht in einer bewertungsrelevanten Größenordnung vor, bzw. wurden durch geeignete Auswertungen vom Unternehmer hinreichend adressiert. Für die relevante Teilpopulation, die einer Behandlung mit Vinflunin zugeteilt wurde, lagen diesbezüglich, mit Ausnahme des Charakteristikums Lebermetastasen, keine Angaben vor. Insbesondere lagen für diese Population auch keine Angaben zum Ausmaß der PD-L1-Expression vor, die relevanten Einfluss auf die Prognose der Patienten nehmen kann.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte in der KEYNOTE 045 Studie fachinformationskonform in einer fixen Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen, regelhaft für maximal 24 Wochen, sofern vorher keine Krankheitsprogression festgestellt wurde oder inakzeptable Toxizität auftraten. Im Vergleichsarm wurden die Patienten abhängig von der Körperoberfläche mit 320 mg/m<sup>2</sup> Vinflunin behandelt.

Als primäre Studienendpunkte wurden das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben erhoben. Darüber hinaus wurde die Symptomatik mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D-Fragebogens und mittels der entsprechenden Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfasst. Letzterer lieferte zudem Ergebnisse zu Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Unerwünschte Ereignisse wurde ebenfalls berichtet.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Für die Behandlung mit Pembrolizumab zeigte sich zum aktuellsten Datenschnitt vom 18. Januar 2017 eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der Behandlung mit Vinflunin (Hazard Ratio (HR): 0,60 [0,41; 0,87], p = 0,008). Die mediane Überlebenszeit in der Pembrolizumab-Gruppe betrug 10,8 Monate gegenüber 7,4 Monaten in der Vinflunin-Gruppe, womit eine Verlängerung der Überlebenszeit von im Median 3,4 Monaten erzielt wurde.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin vor.

## Morbidität

### *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde in der Studie mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Statistisch signifikante Vorteile für Pembrolizumab lagen unter Berücksichtigung einer Responderschwelle von 10 Skalenpunkten für die Zeit bis zur Verschlechterung der Übelkeit und des Erbrechens (HR: 0,49 [0,28; 0,85]), der Dyspnoe (HR: 0,53 [0,31; 0,90]), der Appetitlosigkeit (0,53 [0,32; 0,87]) und der Verstopfung (0,41 [0,24; 0,70]) vor. Bei den weiteren Symptomskalen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

### *EQ-5D visuelle Analogskala*

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D erhoben, auf welcher der Patient seinen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung auf einer Skala von 0 bis 100 bewertet. Weder für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um 7 Punkte, noch für die Verschlechterung um 10 Punkte, ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Pembrolizumab und Vinflunin.

Auf Grundlage der Ergebnisse der Symptomskalen zu Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit sowie Verstopfung liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Zusatznutzen von Pembrolizumab vor.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### *EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen*

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich in keiner der 6 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikant unterschiedliches Ergebnis im Vergleich der beiden herangezogenen Studienbehandlungen (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte).

Ein Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Lebensqualität ist auf Grundlage der vorliegenden Studienergebnisse nicht belegt.

## Unerwünschte Ereignisse

Nahezu alle Patienten in der Studie KEYNOTE 045 erlitten während der Beobachtungszeit ein unerwünschtes Ereignis (Pembrolizumab 93,9 %, Vinflunin: 100 %). Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur ergänzend dargestellt, da hiervon auch Schadensendpunkte umfasst sind, die als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet werden.

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab liegen sowohl hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse (UE) mit CTCAE Grad  $\geq 3$  vor (HR: 0,52 [0,34; 0,78]), als auch hinsichtlich der Gesamtrate der schwerwiegenden UE (HR: 0,56 [0,35; 0,90]).

Die Rate der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unterschied sich unter Pembrolizumab und Vinflunin nicht statistisch signifikant voneinander.

Daten zu immunvermittelten UEs lagen für die relevante Teilpopulation der randomisiert einer Behandlung mit Vinflunin zugeteilten Patienten nicht vor.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen für die Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber der Behandlung mit Vinflunin ausschließlich positive Ergebnisse vor. Insbesondere für die Patienten belastende zytotoxische Nebenwirkungen einer Chemotherapie treten unter Pembrolizumab seltener auf.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebiets von Pembrolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen auf Basis der Studie KEYNOTE 045 vor.

Bezüglich des Gesamtüberlebens, der krankheitsbedingten Symptomatik, als auch bezüglich der Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile für Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin. Auf Grundlage der vorliegenden Studienergebnisse stehen dem keine Nachteile gegenüber.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Abschwächung patientenrelevanter Symptome und insbesondere eine Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht wird.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Aussagesicherheit wird auf Grundlage der vorliegenden Nachweise in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Zum Nachweis des Zusatznutzens liegt eine offene, randomisierte und aktiv-kontrollierte Studie vor (KEYNOTE 045). Das Verzerrungspotential auf Studienebene und bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und zur Lebensqualität sind aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt anzusehen. Weiterhin fanden in geringem Umfang Therapieabbrüche statt, die zu potenziell informativen Zensurierungen in den Überlebenszeitanalysen für diese Endpunkte, wie auch für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, führen. Das Verzerrungspotenzial auf Ebene dieser Endpunkte wird insgesamt jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit in der Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.

## **2.1 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).

Dem Beschluss werden bezüglich der Patienten in der Erstlinientherapie die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die Herleitung der Patientenzahlen ist nachvollziehbar und plausibel, ist jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet, die tendenziell zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen führen. Unsicherheiten bestehen insbesondere hinsichtlich des Anteils der Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht in Frage kommen. In der den Angaben zugrunde gelegten amerikanischen Registerstudie wurden zum einen nur Patienten berücksichtigt, die mit einem Harnblasenkarzinom diagnostiziert wurden. Urothelkarzinome anderer Harnorgane blieben unberücksichtigt. Noch relevanter ist jedoch, dass zum anderen ausschließlich Patienten für eine Cisplatin-Therapie ungeeignet erachtet wurden und somit in die Registerstudie aufgenommen wurden, die eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen. Weitere Kontraindikationen für eine Cisplatin-haltige Therapie, wie beispielsweise das Vorliegen einer peripheren Neuropathie, einer bestehenden Schädigung des Gehörs und insbesondere einer

Herzinsuffizienz wurden nicht herangezogen. Insgesamt ist aus den genannten Gründen davon auszugehen, dass der Anteil Cisplatin-ungeeigneter Patienten an der Gesamtheit der vorliegenden Patientenpopulation höher ist als vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelt. Die Patientenzahlen für die Erstlinien-Patienten sind daher potenziell unterschätzt.

Bezüglich der vorbehandelten Patienten werden dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zu Nivolumab zugrunde gelegt, unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der pharmazeutischen Unternehmer von Pembrolizumab, Nivolumab und Atezolizumab, sowie der Angaben aus den jeweiligen Dossierbewertungen des IQWiG.

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Ermittlung der Patientenzahlen im Dossier zu Nivolumab war rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit methodischen Schwächen versehen. Insbesondere ging aus einigen der herangezogenen Auswertungen nicht hervor, welcher Anteil der darin berücksichtigten Patienten ein für die vorliegende Bewertung relevantes Tumorstadium oder Metastasierungsmuster aufwies. Darüber hinaus übertrug der pharmazeutische Unternehmer Angaben zur Inzidenz des Harnblasenkarzinoms auf das hier vorliegende Anwendungsgebiet, was mit zusätzlichen Unsicherheiten einhergeht.

Insgesamt ist die so ermittelte Anzahl der Patienten mit großer Unsicherheit behaftet, was durch die Angabe einer entsprechend großen Spannweite zum Ausdruck kommt. Nichtsdestotrotz stellen die Zahlen eine näherungsweise Schätzung auf Basis der derzeit in ihrer Größenordnung plausibelsten verfügbaren Angaben dar, auch unter Berücksichtigung der Herleitungen im Dossier zum vorliegenden Verfahren und zu Atezolizumab.

## **2.2 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: 4. Januar 2018):

[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 Urothelkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Der Patient ist aufgefordert, den Patientenausweis immer bei sich zu tragen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

## **2.3 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2018).

### 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.

### Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erstlinientherapie:

Die Evidenz für Behandlungsoptionen im Rahmen einer Erstlinienchemotherapie bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten ist insgesamt limitiert. In den Leitlinien, die explizite Empfehlungen für die Erstlinienchemotherapie für diese Patienten geben, wird insbesondere die Kombination Carboplatin mit Gemcitabin empfohlen. Diese Kombination ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Für Patienten bspw. mit schlechtem Allgemeinzustand kann alternativ eine Monochemotherapie in Betracht gezogen werden. Ausgehend von der vorliegenden Evidenz kann keine eindeutige Empfehlung für die im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel abgeleitet werden. Die Chemotherapie erfolgt nach Maßgabe des Arztes. Zu berücksichtigen sind hierbei die Wirkstoffe, die in der Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie diskutiert werden.

Vor diesem Hintergrund erachtet es der G-BA für nicht zielführend, die Therapiekosten anhand der Kosten für einzelne Therapieoptionen abzubilden und stellt fest, dass die Therapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Pembrolizumab</i>				
Pembrolizumab	1 x alle 3 Wochen	17	1	17
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)</b>				
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</i>				
patientenindividuell unterschiedlich				
<b>2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie</b>				
<i>Vinflunin</i>				
Vinflunin	1 x alle 3 Wochen	17	1	17
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 1)<sup>2</sup></i>				
Cisplatin	1 x alle 3 – 4 Wochen	13 – 17	1	13 – 17
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 2)</i>				
Cisplatin	5 Tage lang alle 3 – 4 Wochen	13 – 17	5	65 – 85
<i>Cisplatin + Gemcitabin<sup>2</sup></i>				

<sup>2</sup> Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie kommt gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für Patienten mit Rezidiv nach frühestens 6 - 12 Monaten in Frage.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Cisplatin	1 x alle 28 Tage	13	1	13
Gemcitabin	Jeweils an Tagen 1, 8 und 15 eines 28 Tage Zyklus	13	3	39

#### 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 nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<i>Pembrolizumab</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17	34 DFL mit 100 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)</b>					
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</i>					
patientenindividuell unterschiedlich					
<b>2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie</b>					
<i>Vinflunin</i>					
Vinflunin	320 mg/m <sup>2</sup> KOF	604,8 mg	2 x 250 mg 3 x 50 mg	17	34 DFL mit 250 mg 51 DFL mit 50 mg
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 1)<sup>2</sup></i>					
Cisplatin	50 – 120 mg/m <sup>2</sup> KOF	94,5 mg – 226,8 mg	1 x 100 mg – 2 x 100 mg 1 x 50 mg	13 – 17	13 DFL mit 100 mg – 34 DFL mit 100 mg 17 DFL mit 50 mg
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 2)<sup>2</sup></i>					
Cisplatin	15 – 20	28,4 mg –	50 mg	65 – 85	65 DFL mit 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	mg/m <sup>2</sup> KOF	37,8 mg			– 85 DFL mit 50 mg
<i>Cisplatin + Gemcitabin<sup>2</sup></i>					
Cisplatin	70 mg/m <sup>2</sup> KOF	132,3 mg	1 x 100 mg 1 x 50 mg	13	13 DFL mit 100 mg 13 DFL mit 50 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m <sup>2</sup> KOF	1 890 mg	2 x 1 000 mg	39	78 DFL mit 1 000 mg
Verwendete Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche					

### 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
Pembrolizumab	3 274,02 € 100 mg, 1 DFL	3 088,54 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 183,71 € <sup>4</sup> ]
Vinflunin	325,80 € 50 mg, 1 DFL	306,60 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 17,43 € <sup>4</sup> ]
Vinflunin	1 583,32 € 250 mg, 1 DFL	1 494,40 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 87,15 € <sup>4</sup> ]
Cisplatin	47,37 € 50 mg, 1 DFL	43,87 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 1,73 € <sup>4</sup> ]
Cisplatin	76,26 € 100 mg, 1 DFL	71,39 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 3,10 € <sup>4</sup> ]
Gemcitabin	74,21 € 1 000 mg, 1 DFL	69,44 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 3,00 € <sup>4</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018

<sup>3</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>4</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel unterliegen den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (sogenannte 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.

Wirkstoff Art der Leistung Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte <sup>5</sup>	Kosten pro Leistung <sup>6</sup>	Behand- lungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin					
Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag:					
Cisplatin Dosierungs- schema 1 <sup>7</sup>	10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €, 9,81 €)	9,11 €	13 – 17	118,43 € – 154,87 €
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin <sup>8</sup>	10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €, 9,81 €)	9,11 €	13	118,43 €
Hydrisierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag:					
Cisplatin Dosierungs- schema 1	10 x 1 000 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 €	13 – 17	127,06 € – 258,87 €
Cisplatin Dosierungs- schema 2	10 x 1 000 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 €	65 – 85	635,31 € – 1 294,34 €

<sup>5</sup> § 130 SGB V und § 130a SGB V.

<sup>6</sup> Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag.

<sup>7</sup> Ab einer Cisplatin-Dosierung von mindestens 60 mg/m<sup>2</sup> KOF zusätzlich zur Hydrisierung.

<sup>8</sup> Zusätzlich zur Hydrisierung.

Wirkstoff Art der Leistung Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte <sup>5</sup>	Kosten pro Leistung <sup>6</sup>	Behand- lungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	10 x 1 000 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 €	13	127,06 € – 197,96 €

### 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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 17. Januar 2017, eingegangen am 18. Januar 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. März 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 24. März 2017 statt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. August 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

Am 8. September 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. September 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 13. Dezember 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Dezember 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Januar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Januar 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. März 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	15. August 2017	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie nach Erteilung der Positive-Opinion
AG § 35a	16. Januar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Januar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. Januar 2018 13. Februar 2018 27. Februar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken