

## **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: zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC))**

Vom 4. April 2019

### **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
	2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	14
	2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	15
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	15
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	16
	2.4 Therapiekosten .....	16
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten .....</b>	<b>18</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>18</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. Am 04. September 2018 hat Pembrolizumab (KEYTRUDA®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 02. Oktober 2018, d. h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 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. Januar 2019 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**

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Nivolumab

#### 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.

---

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

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

- zu 1. Neben Pembrolizumab sind im Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:
- Bleomycin, Carboplatin, Cetuximab, Cisplatin, Docetaxel, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Nivolumab.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Resektion und/oder die Strahlentherapie in Betracht. Für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten wird allerdings davon ausgegangen, dass eine Resektion und/oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.
- Die Durchführung einer Resektion und/oder Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Nivolumab: Beschluss vom 17. November 2017
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Demnach konnten im vorliegenden Anwendungsgebiet keine systematischen Reviews identifiziert werden. In den als relevant identifizierten Leitlinien erfolgt teilweise eine umfassende Betrachtung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich, teilweise werden aber auch nur bestimmte Lokalisationen adressiert.

Die nach Zulassung des Wirkstoffs Nivolumab im Anwendungsgebiet veröffentlichten internationalen Leitlinien empfehlen einhellig und mit hohem Empfehlungsgrad eine Behandlung mit Nivolumab, andere Behandlungsoptionen werden in diesen Leitlinien demgegenüber nachrangig benannt. Zudem maßgeblich, wurde in der Nutzenbewertung für Nivolumab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit einer frühen Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie gegenüber Methotrexat (Beschluss vom 17. November 2017) festgestellt. Hierbei zeigte sich eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer durch die Behandlung mit Nivolumab gegenüber Methotrexat. Wenngleich es sich bei Nivolumab noch um eine relativ neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt, zeigen die Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie die einhelligen Empfehlungen in aktuellen Leitlinien auf, dass Nivolumab regelhaft gegenüber den anderen Arzneimitteltherapien zu bevorzugen ist. Daher wird Nivolumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet festgelegt. In der Nutzenbewertung zu Nivolumab wurde festgestellt, dass für die Gruppe der Patienten mit einer späten Progression nach einer platinbasierten Therapie, für die auch eine erneute platinbasierte Therapie infrage kommt, kein Zusatznutzen für Nivolumab belegt ist (Beschluss vom 17. November 2017). Dem lag zugrunde, dass diese Patienten in der pivotalen Studie nicht untersucht worden waren und somit keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in dieser Patientengruppe vorgelegen haben. Die einhelligen Empfehlungen in aktuellen Leitlinien für Nivolumab beziehen sich auf dessen Anwendungsgebiet ohne dabei eine Differenzierung zwischen früher und später Progression vorzunehmen. Dementsprechend haben sich auch die medizinischen Experten über Nivolumab in ihren Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geäußert. Unter Berücksichtigung der limitierten Evidenz für eine platinbasierte Re-Therapie wird vom G-BA in der Gesamtbetrachtung des vorliegenden Evidenzkörpers Nivolumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet erachtet.

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

### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Mit dem vorliegenden Beschluss ändert der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie:

„Patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes (vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation). Bei medikamentöser Therapie ist grundsätzlich der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.“

zu

„Nivolumab“.

Mit dieser Änderung wird den im Stellungnahmeverfahren von medizinischen Fachgesellschaften vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards bei der Behandlung des rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich bei Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie Rechnung getragen. Demnach steht nunmehr mit Nivolumab eine Behandlungsoption zur Verfügung, die regelhaft anderen Behandlungsoptionen vorzuziehen ist. Dieser Wandel im Therapiestandard spiegelt sich in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wider und geht konsistent mit den Ergebnissen zur Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V von Nivolumab für Patienten mit frühem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie einher. Der G-BA hält es daher für sachgerecht nunmehr Nivolumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bestimmen.

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

### Ergänzende Darstellung der Studienergebnisse der KEYNOTE 040

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für das Nutzenbewertungsverfahren Daten aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 040 zum Vergleich von Pembrolizumab vs. einer Therapie nach Wahl des Arztes (unter Auswahl von Methotrexat oder Cetuximab oder Docetaxel) vorgelegt. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Mundhöhle, Mundrachen, unterer Teil des Rachens und Kehlkopf) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie. Aufgrund der gewählten Einschlusskriterien sollten in der Studie zum einen Patientinnen und Patienten untersucht werden, bei denen ein Rezidiv oder eine Progression innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie aufgetreten war, aber auch Patientinnen und Patienten, bei denen eine Progression unter der Therapie des fortgeschrittenen oder

metastasierenden Stadiums jederzeit (also auch später als 6 Monate) festgestellt wurde. Wie groß der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Studie ist, ist jedoch unklar. Eine kurative Behandlungsoption kam für die in die Studie eingeschlossenen Patienten nicht mehr in Betracht. Insgesamt wurden 495 Erwachsene im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab: N = 247) oder den Vergleichsarm (Therapie nach Wahl des Arztes: N = 248) randomisiert.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zum Auftreten einer bestätigten Progression der Erkrankung, Beginn einer neuen Krebstherapie, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Tod oder bis zum Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab. Nach Abbruch der Studienmedikation (beispielsweise aufgrund einer Krankheitsprogression) konnten Folgetherapien ohne Einschränkungen durchgeführt werden. Ein Therapiewechsel von der Kontroll- auf die Prüfintervention war in der Studie jedoch nicht vorgesehen.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Unter patientenrelevanten sekundären Endpunkten wurden Endpunkte zu Morbidität, zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Die Zulassung von Pembrolizumab stellt auf Tumoren mit PD-L1-Expression (Tumor Proportion Score (TPS)  $\geq 50$  %) ab. Der Anteil der entsprechenden Patientengruppe beträgt mit 129 Patientinnen und Patienten ca. 26 % der gesamten Studienpopulation. Hinsichtlich der in der Studie zur Verfügung stehenden Komparatoren ist allein Metothrexat in Deutschland im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie zugelassen.

Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse der Studie KEYNOTE 040 sind der Dossierbewertung des IQWiG (A18-67) vom 11. Januar 2019 entnommen.

Die Vergleichstherapie in der Studie KEYNOTE 040 entspricht nicht der mit dem vorliegenden Beschluss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nivolumab), weshalb die im Dossier für die Nutzenbewertung vorgelegten Ergebnisse zum direkten Vergleich mit der Vergleichstherapie der Studie KEYNOTE 040 eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht ermöglichen.

Die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 040 sind nachfolgend dargestellt:

Studie KEYNOTE 040: Patienten mit TPS  $\geq 50$  %: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes<sup>2</sup>

Endpunkt	Pembrolizumab		Therapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtüberleben</b>					
	64	11,6 [8,3; 19,5] 41 (64,1)	65	6,6 [4,8; 9,2] 56 (86,2)	0,53 [0,35; 8,81] 0,003 AD = +5,0 Monate
<b>Morbidität</b>					

<sup>2</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-67) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Pembrolizumab		Therapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung<sup>3</sup></b>					
Es liegen keine Daten vor.					
<b>Symptomskalen EORTC QLQ-C30</b>					
Erschöpfung	64	1,4 [1,3; 3,5] 43 (67,2)	57	2,1 [1,4; 6,1] 21 (36,8)	1,26 [0,72; 2,22] 0,421
Übelkeit und Erbrechen	64	n. e. [4,9; n. b.] 20 (31,3)	57	5,6 [1,4; n. b.] 15 (26,3)	0,70 [0,34; 1,41] 0,316
Schmerzen	64	4,1 [2,1; 7,9] 33 (51,6)	57	2,8 [1,4; 5,6] 23 (40,4)	0,77 [0,43; 1,38] 0,385
Dyspnoe	64	12,0 [4,4; n. b.] 23 (35,9)	57	3,0 [1,4; n. b.] 19 (33,3)	0,51 [0,26; 1,00] 0,051
Schlaflosigkeit	64	6,2 [3,2; 12,0] 29 (45,3)	57	3,7 [2,3; 8,7] 17 (29,8)	0,88 [0,45; 1,72] 0,717
Appetitverlust	64	4,9 [2,4; 8,9] 34 (53,1)	57	5,6 [1,4; 8,7] 18 (31,6)	0,98 [0,52; 1,86] 0,949
Verstopfung	64	6,0 [2,8; n. b.] 27 (42,2)	57	3,5 [1,4; n. b.] 17 (29,8)	0,83 [0,43; 1,61] 0,583
Diarrhö	64	n. e. [10,6; n. b.] 14 (21,9)	57	n. e. [2,1; n. b.] 11 (19,3)	0,48 [0,21; 1,13] 0,095
<b>Symptomskalen EORTC QLQ-H&amp;N35</b>					
Schmerzen	64	7,8 [3,5; n. b.] 24 (37,5)	57	3,5 [1,6; n. b.] 15 (26,3)	1,02 [0,50; 2,07] 0,959
Schluckprobleme	64	4,8 [2,8; 7,3] 32 (50,0)	57	6,1 [2,8; n. b.] 13 (22,8)	1,40 [0,71; 2,78] 0,335

<sup>3</sup> Dossier Pembrolizumab (rezidivierendes oder metastasierendes Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region) Modul 4A vom 2. Oktober 2018

Endpunkt	Pembrolizumab		Therapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Gefühlsstörungen	64	4,4 [2,1; 13,8] 31 (48,4)	57	3,4 [1,5; n. b.] 15 (26,3)	1,17 [0,60; 2,28] 0,645
Sprachprobleme	64	2,8 [1,4; 4,9] 38 (59,4)	57	2,1 [0,8; n. b.] 21 (36,8)	0,96 [0,54; 1,70] 0,884
Zahnprobleme	64	8,4 [3,6; n. b.] 22 (34,4)	57	5,6 [2,3; n. b.] 13 (22,8)	0,73 [0,36; 1,49] 0,393
Probleme beim Mundöffnen	64	7,9 [3,5; n. b.] 23 (35,9)	57	5,6 [2,3; n. b.] 14 (24,6)	1,00 [0,49; 2,05] 0,993
Mundtrockenheit	64	10,6 [3,5; n. b.] 24 (37,5)	57	5,6 [2,8; n. b.] 13 (22,8)	1,13 [0,55; 2,33] 0,743
Klebriger Speichel	64	10,4 [3,6; n. b.] 22 (34,4)	57	2,3 [1,5; n. b.] 19 (33,3)	0,57 [0,29; 1,11] 0,098
Husten	64	8,2 [2,5; n. b.] 25 (39,1)	57	4,8 [2,8; n. b.] 13 (22,8)	0,83 [0,41; 1,70] 0,615
Krankheitsgefühl	64	5,0 [3,6; 10,1] 31 (48,4)	57	3,0 [1,4; n. b.] 17 (29,8)	0,91 [0,48; 1,73] 0,782
<b>Gesundheitszustand</b>					
EQ-5D VAS	Keine verwertbaren Daten.				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand EORTC QLQ-C30</b>					
Allgemeiner Gesundheitszustand	64	4,9 [2,3; 16,2] 31 (48,4)	57	n. e. [0,8; n. b.] 16 (28,1)	1,01 [0,52; 1,96] 0,974
Rollenfunktion	64	3,5 [1,4; 7,6] 35 (54,7)	57	3,5 [1,4; n. b.] 18 (31,6)	0,98 [0,53; 1,81] 0,949
Körperliche Funktion	64	5,0 [3,5; 11,4] 30 (46,9)	57	2,8 [1,4; 16,8] 19 (33,3)	0,91 [0,47; 1,75] 0,778
Emotionale Funktion	64	4,9 [2,1; n. b.] 32 (50,0)	57	5,6 [2,1; n. b.] 14 (24,6)	1,30 [0,66; 2,57] 0,453

Endpunkt	Pembrolizumab		Therapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Kognitive Funktion	64	4,9 [3,5; 7,8] 31 (48,4)	57	2,3 [1,4; 6,3] 20 (35,1)	0,66 [0,35; 1,25] 0,200
Soziale Funktion	64	6,5 [3,5; n. b.] 28 (43,8)	57	2,8 [1,2; n. b.] 17 (29,8)	0,86 [0,45; 1,67] 0,666
<b>Funktionsskalen EORTC QLQ-H&amp;N35</b>					
Probleme in der Öffentlichkeit zu essen	64	3,6 [2,4; 12,0] 31 (48,4)	57	2,8 [0,9; 4,8] 22 (38,6)	0,66 [0,36; 1,18] 0,157
Probleme mit Sozialkontakten	64	3,6 [1,4; n. b.] 30 (46,9)	57	2,1 [1,2; 4,8] 22 (38,6)	0,88 [0,49; 1,58]; 0,671
Verminderte Sexualität	64	2,5 [1,4; n. b.] 31 (48,4)	57	5,6 [2,1; n. b.] 14 (24,6)	1,57 [0,79; 3,13] 0,199
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzend dargestellt)	64	1,1 [0,4; 2,7] 64 (100,0)	61	1,0 [0,6; 1,6] 58 (95,1)	-
SUE	64	45,9 [18,9; n. b.] 32 (50,0)	61	n. e. [11,6; n. b.] 23 (37,7)	1,13 [0,66; 1,94] 0,662
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)	64	19,3 [9,0; 44,6] 41 (64,1)	61	8,9 [3,3; n. b.] 35 (57,4)	0,80 [0,51; 1,27] 0,340
Abbruch wegen UE	64	n. e. [70,6; n. b.] 8 (12,5)	61	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (14,8)	0,60 [0,23; 1,61] 0,311
<b>Spezifische UE<sup>b</sup></b>					
Immunvermittelte UEs	64	35,4 [21,1; n. b.] 22 (34,4)	61	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (6,6)	4,39 [1,50; 12,79] 0,007
Schwerwiegende immunvermittelte UEs	64	n. e. [n. b.; n. b.] 5 (7,8)	61	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (3,3)	2,11 [0,41; 10,92] 0,375
Schwere immunvermittelte	64	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (1,6)	61	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (3,3)	0,34 [0,03; 3,90] 0,383

Endpunkt	Pembrolizumab		Therapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)					
<p><sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung  <sup>b</sup> Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.            Verwendete Abkürzungen:            AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-H&amp;N35 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head &amp; Neck 35; EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SUE = schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala; vs. = versus</p>					

Studie KEYNOTE 040: Patienten mit TPS ≥ 50 %: Teilpopulation: Pembrolizumab vs. Methotrexat<sup>4</sup>

Endpunkt	Pembrolizumab		Methotrexat		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtüberleben</b>					
	16	17,0 [5,7; n. b.] 10 (62,5)	21	6,0 [1,6; 9,0] 18 (85,7)	0,47 [0,19; 1,15] 0,100
<b>Morbidität</b>					
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung<sup>5</sup></b>					
Es liegen keine Daten für die Teilpopulation vor.					
<b>Symptomskalen EORTC QLQ-C30</b>					
Erschöpfung	16	2,1 [0,7; n. b.] 9 (56,3)	19	2,1 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	1,99 [0,41; 9,69] 0,394

<sup>4</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-67) sofern nicht anders indiziert.

<sup>5</sup> Dossier Pembrolizumab (rezidivierendes oder metastasierendes Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region) Modul 4A vom 2. Oktober 2018

Endpunkt	Pembrolizumab		Methotrexat		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Übelkeit und Erbrechen	16	5,9 [0,7; n. b.] 8 (50,0)	19	n. e. [0,7; n. b.] 5 (26,3)	0,70 [0,18; 2,71] 0,609
Schmerzen	16	n. e. [0,8; n. b.] 6 (37,5)	19	2,1 [0,7; 3,8] 8 (42,1)	0,50 [0,13; 1,94] 0,314
Dyspnoe	16	7,6 [1,4; n. b.] 7 (43,8)	19	4,5 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	0,71 [0,16; 3,12] 0,646
Schlaflosigkeit	16	n. e. [0,7; n. b.] 6 (37,5)	19	3,7 [1,2; n. b.] 5 (26,3)	1,03 [0,18; 6,00] 0,970
Appetitverlust	16	8,0 [0,7; n. b.] 8 (50,0)	19	1,5 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	2,17 [0,24; 19,33] 0,489
Verstopfung	16	3,6 [0,7; n. b.] 9 (56,3)	19	n. e. [0,7; n. b.] 4 (21,1)	1,42 [0,26; 7,71] 0,682
Diarrhö	16	k. A. 5 (31,3)	16	k. A. 2 (10,5)	k. A.
<b>Symptomskalen EORTC QLQ-H&amp;N35</b>					
Schmerzen	16	1,4 [0,7; 8,7] 10 (62,5)	19	n. e. [0,7; n. b.] 4 (21,1)	1,96 [0,41; 9,45] 0,402
Schluckprobleme	16	7,3 [2,1 n. b.] 8 (50,0)	19	4,5 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	1,11 [0,20; 6,10] 0,906
Gefühlsstörungen	16	2,6 [0,7; n. b.] 8 (50,0)	19	n. e. [0,7; n. b.] 4 (21,1)	1,83 [0,36; 9,15] 0,464
Sprachprobleme	16	4,3 [1,2; n. b.] 8 (50,0)	19	0,8 [0,7; n. b.] 7 (36,8)	0,51 [0,15; 1,75] 0,286
Zahnprobleme	16	n. e. [8,9; n. b.] 3 (18,8)	19	n. e. [1,5; n. b.] 2 (10,5)	1,17 [0,10; 14,26] 0,903
Probleme beim Mundöffnen	16	n. e. [2,2; n. b.] 4 (25,0)	19	4,5 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	1,74 [0,18; 16,51] 0,628

Endpunkt	Pembrolizumab		Methotrexat		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Mundtrockenheit	16	4,4 [1,4; n. b.] 7 (43,8)	19	4,5 [0,8; n. b.] 3 (15,8)	2,97 [0,34; 25,83] 0,324
Klebriger Speichel	16	n. e. [1,4; n. b.] 5 (31,3)	19	1,8 [0,7; n. b.] 7 (36,8)	0,71 [0,16; 3,13] 0,647
Husten	16	2,1 [0,7; 8,7] 9 (56,3)	19	4,7 [0,7; 4,7] 3 (15,8)	3,49 [0,40; 30,12] 0,256
Krankheitsgefühl	16	6,2 [1,4; n. b.] 8 (50,0)	19	1,5 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	0,83 [0,14; 5,11] 0,842
<b>Gesundheitszustand</b>					
EQ-5D VAS	Keine verwertbaren Daten.				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand EORTC QLQ-C30</b>					
Allgemeiner Gesundheitszustand	16	4,9 [0,7; 16,2] 8 (50,0)	19	0,8 [0,7; n. b.] 7 (36,8)	0,75 [0,19; 2,92] 0,676
Rollenfunktion	16	n. e. [1,2; n. b.] 7 (43,8)	19	0,7 [0,7; 2,4] 9 (47,4)	0,29 [0,08; 1,07] 0,064
Körperliche Funktion	16	n. e. [0,7; n. b.] 6 (37,5)	19	0,8 [0,7; n. b.] 7 (36,8)	0,72 [0,19; 2,80] 0,640
Emotionale Funktion	16	n. e. [0,7; n. b.] 7 (43,8)	19	n. e. [0,7; n. b.] 5 (26,3)	2,07 [0,41; 10,40] 0,378
Kognitive Funktion	16	4,3 [0,7; n. b.] 9 (56,3)	19	3,5 [0,7; 3,5] 5 (26,3)	1,88 [0,36; 9,75] 0,451
Soziale Funktion	16	9,7 [0,7; n. b.] 7 (43,8)	19	1,5 [0,7; n. b.] 6 (31,6)	0,93 [0,21; 4,09] 0,926
<b>Funktionsskalen EORTC QLQ-H&amp;N35</b>					

Endpunkt	Pembrolizumab		Methotrexat		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Probleme in der Öffentlichkeit zu essen	16	3,6 [0,7; n. b.] 9 (56,3)	19	0,8 [0,7; 3,7] 10 (52,6)	0,49 [0,16; 1,53] 0,223
Probleme mit Sozialkontakten	16	n. e. [1,4; n. b.] 6 (37,5)	19	0,8 [0,7; n. b.] 8 (42,1)	0,50 [0,14; 1,82] 0,297
Verminderte Sexualität	16	2,1 [0,7; n. b.] 9 (56,3)	19	1,2 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	0,99 [0,25; 3,97] 0,991
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzend dargestellt)	16	0,6 [0,1; 3,0] 16 (100,0)	20	0,6 [0,3; 1,1] 19 (95,0)	-
SUE	16	n. e. [3,0; n. b.] 7 (43,8)	20	n. e. [9,4; n. b.] 7 (35,0)	1,08 [0,38; 3,12] 0,881
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)	16	26,8 [3,3; n. b.] 9 (56,3)	20	5,4 [1,1; 17,1] 14 (70,0)	0,45 [0,19; 1,08] 0,074
Abbruch wegen UE	16	k. A. 1 (6,3)	20	k. A. 4 (20,0)	k. A.
<b>Spezifische UE<sup>b</sup></b>					
Immunvermittelte UEs	16	43,3 [9,4; n. b.] 6 (37,5)	20	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (5,0)	6,21 [0,73; 52,67] 0,094
Schwerwiegende immunvermittelte UEs	16	k. A. 3 (18,8)	20	k. A. 0 (0)	k. A.
Schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	16	k. A. 0 (0)	20	k. A. 0 (0)	k. A.
<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung <sup>b</sup> Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-H&N35 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht					

Endpunkt	Pembrolizumab		Methotrexat		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SUE = schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala; vs. = versus					

## 2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Dabei soll das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden, die zuvor vom G-BA gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfo bestimmt wird. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V.

Unter Würdigung der im Stellungnahmeverfahren von medizinischen Fachgesellschaften vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards bei der Behandlung des rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich bei Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und der vorliegenden Evidenz zur Anwendung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet, ist der G-BA zu der Schlussfolgerung gelangt, dass es sachgerecht ist, mit dem vorliegenden Beschluss eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen, infolge derer die ursprünglich bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie ersetzt wird.

Daraus ergibt sich, dass die für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab anhand der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie KEYNOTE 040 keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Aufgrund der Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet es der G-BA als sachgerecht, den Beschluss über die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zu befristen. Die Befristung soll dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit eröffnen, zeitnah gegebenenfalls vorhandene Daten und geeignete Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der neubestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem neuen Dossier einzureichen.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses für 6 Monate als angemessen erachtet.

Der G-BA stellt es dem pharmazeutischen Unternehmer dabei im vorliegenden Fall allerdings frei diese Möglichkeit wahrzunehmen. Im Fall der Wahrnehmung beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Pembrolizumab gemäß § 3 Abs. 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfo erneut, wenn die Frist abgelaufen ist, wobei der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Pembrolizumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 5 Verfo) hätte.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Pembrolizumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Verfo) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab:

„KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Nivolumab bestimmt. Damit hat der G-BA die ursprünglich für Pembrolizumab mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie geändert, diese lautete:

„Patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes (vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation). Bei medikamentöser Therapie ist grundsätzlich der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.“

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 040 vor, in der Pembrolizumab gegen eine Therapie nach Wahl des Arztes (unter Auswahl von Methotrexat oder Cetuximab oder Docetaxel) verglichen wurde. Die Vergleichstherapie in der Studie KEYNOTE 040 entspricht somit nicht der mit dem vorliegenden Beschluss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nivolumab), weshalb die vorgelegten Ergebnisse eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht ermöglichen. Im Ergebnis wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Pembrolizumab nicht belegt ist.

#### Befristung des Beschlusses

Der Beschluss über den Zusatznutzen von Pembrolizumab ist bis zum 1. Oktober 2019 befristet.

Die Befristung soll dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit eröffnen, zeitnah gegebenenfalls vorhandene Daten und geeignete Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem neuen Dossier einzureichen.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Es handelt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine heterogene Patientenpopulation, die sich aus Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten und Therapiesituationen zusammensetzt. Diesbezüglich stehen nur limitiert bzw. ansatzweise öffentlich zugängliche epidemiologische Daten zur Verfügung. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit methodischen Schwächen versehen. Die Eignung einiger verwendeter Quellen ist unsicher, auch sind die vom pharmazeutischen Unternehmer getroffenen Annahmen teilweise nicht nachvollziehbar.

Insgesamt ist die so ermittelte Anzahl der Patienten mit großer Unsicherheit behaftet, was durch die Angabe einer entsprechend großen Spannweite zum Ausdruck kommt. Die Zahlen

stellen eine näherungsweise Schätzung auf Basis der derzeit verfügbaren, im vorliegenden Verfahren vorgelegten Angaben dar.

Gegenüber dem Beschluss zu Nivolumab vom 17. November 2017 ist die Anzahl der Patienten im vorliegenden Beschluss, trotz einer Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten mit dem Merkmal TPS  $\geq 50$  %, das bei ca. 26 % der Patienten in der Studienpopulation der KEYNOTE 040 vorlag, relativ gesehen höher. Dem liegt maßgeblich zugrunde, dass die vorliegenden Angaben zum Anteil der Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region bzw. mit initialer Fernmetastasierung, im Vergleich zu den entsprechenden Angaben im Dossier zu Nivolumab, auf aktuelleren Daten des Tumorregisters München basieren, aus denen ein höherer Wert für den Anteil dieser Patienten hervorgeht.

### 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: 10. Januar 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, ist mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® informiert werden.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2019).

#### 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/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	1 x pro 3-Wochen-Zyklus	17	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Nivolumab	1 x pro 2-Wochen-Zyklus	26	1	26

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17	34 x 100 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg + 1 x 40 mg	26	52 x 100 mg + 26 x 40 mg

#### Kosten:

##### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Pembrolizumab	1 IFK	3.234,94 €	1,77 €	181,48 €	3.051,69 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Nivolumab 40 mg	1 IFK	523,06 €	1,77 €	28,35 €	492,94 €
Nivolumab 100 mg	1 IFK	1.291,17 €	1,77 €	70,88 €	1.218,52 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2019

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den

Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. 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 1. Juli 2014, eingegangen am 4. Juli 2014, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. September 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 12. September 2014 statt.

Am 2. Oktober 2018 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 2. Oktober 2018 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 11. Januar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 25. Februar 2019 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 26. März 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. April 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Februar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. März 2019 19. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. April 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. April 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken