

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel)

Vom 19. September 2019

Inhalt

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 2 |
| 2.1 | Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 3 |
| 2.1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda®) gemäß Fachinformation | 3 |
| 2.1.2 | Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 3 |
| 2.1.3 | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens..... | 5 |
| 2.1.4 | Kurzfassung der Bewertung | 11 |
| 2.2 | Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 12 |
| 2.3 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 13 |
| 2.4 | Therapiekosten | 13 |
| 3. | Bürokratiekosten | 20 |
| 4. | Verfahrensablauf | 20 |

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 11. März 2019 hat Pembrolizumab (KEYTRUDA®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„KEYTRUDA ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO am 28. März 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren

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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda®) gemäß Fachinformation

KEYTRUDA ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen ist:

- a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS²):
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel)
oder
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
oder
 - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
- b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % (TPS²):
 - Pembrolizumab als Monotherapie

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 Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² TPS: Tumor Proportion Score

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. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen die Wirkstoffe Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Vindesin, Vinorelbin und die monoklonalen Antikörper Necitumumab und Pembrolizumab zur Verfügung, wobei im vorliegenden Anwendungsgebiet Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel zugelassen ist und darüber hinaus im Off-label-Use verordnungsfähig ist.
- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt somit im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:
- Necitumumab (EGFR-exprimierendes NSCLC): Beschluss vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
 - Pembrolizumab (NSCLC mit PD-L1-Expression ≥ 50 % TPS): Beschluss vom 3. August 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
 - Carboplatin: Beschluss vom 18. Oktober 2018 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer III: Carboplatin bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Da nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse therapierbare Mutationen, z.B. aktivierende EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, beim NSCLC mit plattenepithelialer Histologie eher Einzelfälle im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen, wurden entsprechende mutationsspezifische Therapieoptionen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Evidenz differenziert der G-BA die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechend der PD-L1-Expression mit einem Trennwert von 50 % (TPS²) in zwei Teilpopulationen.

a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS²):

Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei einer PD-L1-Expression von < 50 % stellt laut vorliegender Evidenz eine platinbasierte Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum die Standardbehandlung dar. Die Wirkstoffe Paclitaxel, Gemcitabin, Docetaxel und

Vinorelbin sind im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen, wobei sich keine Präferenz für eine bestimmte Kombination ableiten lässt. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie), wobei sich die Auswahl der Platinkomponente am unterschiedlichen Toxizitätsprofil und an bestehenden Komorbiditäten der Patienten orientieren sollte. Gemäß Leitlinien wird zudem nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen, das in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinien-Behandlung des NSCLC zugelassen ist und das der G-BA als eine weitere zweckmäßige Therapieoption im Anwendungsgebiet einstuft.

Da Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel angewendet wird, ist davon auszugehen, dass die Patienten grundsätzlich für eine Kombinationschemotherapie geeignet sind und Monochemotherapien daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommen.

b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ (TPS²):

Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ empfehlen aktuelle Leitlinien eine Pembrolizumab-Monotherapie. Die entsprechende Nutzenbewertung von Pembrolizumab basierend auf der Studie Keynote-024 ergab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 3. August 2017). Hierbei führte Pembrolizumab zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens, verzögerte das Auftreten bedeutsamer Krankheitssymptome sowie schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und zeigte vorteilhafte Effekte bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der G-BA legt daher Pembrolizumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (TPS²) fest.

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:

a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von $< 50\%$ (TPS²):

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Der Nutzenbewertung werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Daten aus der RCT KEYNOTE 407 zugrunde gelegt.

KEYNOTE 407 ist eine seit August 2016 laufende, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Parallelgruppenstudie, in der Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel mit Carboplatin in Kombination mit (nab-) Paclitaxel verglichen wird. Von den insgesamt 559 Patienten wurden 278 Patienten in den Interventionsarm und 281 Patienten in den Vergleichsarm stratifiziert nach Art der taxanbasierten Chemotherapie, PD-L1-Expression ($< 1\%$ vs. $\geq 1\%$) und geografischer Region randomisiert. In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem plattenepithelialen NSCLC ohne systemische Vorbehandlung im metastasierten Stadium eingeschlossen. Die PD-L1 Expression wurde immunhistochemisch gemessen und als TPS angegeben. Aus der laufenden Studie liegt der 1. Datenschnitt vom 27. Oktober 2017, die geplante erste Interimsanalyse zum Endpunkt objektive Ansprechrates, nachdem ca. 200 Patienten 28 Wochen nachbeobachtet worden sind, und der 2. Datenschnitt vom 3. April 2018 vor, eine präspezifizierte zweite Interimsanalyse nach etwa 332 eingetretenen PFS-Ereignissen. Weiterhin sind laut Studienprotokoll eine dritte Interimsanalyse nach Erreichen von ca. 415 PFS-Ereignissen sowie der finale Datenschnitt für das Gesamtüberleben bei Erreichen von ca. 361 Todesfällen geplant. Der vorliegenden Nutzenbewertung wird der 2. Datenschnitt vom 3. April 2018 zugrunde gelegt.

Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, zum kompletten Ansprechen, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten behandelt. Bezüglich der Art der Folgetherapie gab es in beiden Armen keine Einschränkung. Bei entsprechender Eignung war nach Krankheitsprogression ein Wechsel vom Vergleichsarm zu einer Pembrolizumab-Monotherapie erlaubt. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 3. April 2018 waren aus dem Vergleichsarm gemäß Studienprotokoll 26,7 % der Patienten auf eine Pembrolizumab-Monotherapie gewechselt, wobei die Zensierung zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts erfolgte.

Hinsichtlich der Umsetzung des Off-Label-Use von Carboplatin gemäß der Arzneimittel-Richtlinie zum Stand vor der diesbezüglich letzten Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Kraft getreten am 04. Januar 2019 (Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL Teil A Ziffer III) wurde bei der Behandlung mit der carboplatinbasierten Chemotherapie die Berücksichtigung der Kriterien der AM-RL nicht berichtet. Daher bildete der pharmazeutische Unternehmer anhand einer retrospektiven Befragung, in der der Prüfarzt die Entscheidung für eine carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie patientenindividuell begründen sollte, eine TPC-Teilpopulation (Treatment of Physician's Choice), welche all jene Patienten umfasst, die gemäß den Kriterien der AM-RL behandelt wurden. Diese TPC-Teilpopulationen wurden für die jeweiligen Teilpopulationen A und B, die hinsichtlich der PD-L1-Expression (via TPS) gebildet wurden, der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde gelegt und umfassen jeweils 157 Patienten im Interventionsarm und 153 Patienten im Kontrollarm.

Mit Beschluss vom 18. Oktober 2018 (in Kraft getreten am 04. Januar 2019) wurde die Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL Teil A Ziffer III – Carboplatin bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie dahingehend geändert, dass sich für Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin in Frage kommen die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren sollte.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie KEYNOTE 407 definiert als Zeitraum von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit carboplatinbasierter Chemotherapie gegenüber einer carboplatinbasierten Chemotherapie (Hazard Ratio (HR): 0,56; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,38; 0,82]; p-Wert = 0,003). Die mediane Überlebenszeit betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 3. April 2018 für die bewertungsrelevante TPC-Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression < 50 % (TPS) im Interventionsarm 14,4 Monate und im Vergleichsarm 11,1 Monate und unterschied sich somit zwischen den Studienarmen zugunsten der Intervention um eine absolute Differenz von 3,3 Monaten.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben liegt auf Grundlage der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 407 somit eine deutliche Verbesserung für Pembrolizumab in Kombination mit carboplatinbasierter Chemotherapie gegenüber carboplatinbasierter Chemotherapie vor.

Morbidität

Symptomatik

Zur Erfassung der Symptomatik wurden die Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 eingesetzt. In beiden Fällen wird die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert.

Für den über den EORTC QLQ-LC13 erfassten Endpunkt Dysphagie liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel vor (HR: 0,52; 95%-KI [0,31; 0,86]; p = 0,011).

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor, bei denen eine Veränderung auf der VAS eines Patienten um mindestens 7 oder 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert als Response definiert wurde.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden diese Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Vor dem Hintergrund, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Die Responderanalysen zeigen weder auf Basis einer MID von 7 noch von 10 Punkten einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der globale Gesundheitsstatus sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 verwendet. Es wird dabei jeweils die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet, die als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert ist.

Für den Endpunkt körperliche Funktion liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel vor (HR: 0,71; 95%-KI [0,52; 0,96]; $p = 0,028$).

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten in beiden Behandlungsarmen nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Gesamt)“ werden nur ergänzend dargestellt.

Für die Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ und „immunvermittelte SUE“ liegen keine verwertbaren Aussagen vor. Der Hintergrund ist, dass die Therapiewechler vom Kontrollarm auf die protokollgemäß erlaubte Pembrolizumab-Monotherapie nur bis zum Zeitpunkt des Therapiewechsels, d.h. bis 21 Tage nach Abbruch der Therapie im Kontrollarm, in der Auswertung der Ereigniszeitanalyse berücksichtigt wurden, wohingegen die Nachbeobachtung der Endpunkte „SUE“ und „immunvermittelte SUE“ wie geplant 90 Tage betrug. Da ein relevanter Anteil von Therapiewechsler in Höhe von 23 % vom Kontrollarm auf eine Pembrolizumab-Monotherapie vorliegt, der von dieser vorzeitigen Zensierung betroffen ist, sind die vorliegenden Daten nicht verwertbar.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel vor (HR: 0,69; 95%-KI [0,53; 0,90]; $p = 0,006$).

Für den Endpunkt immunvermittelte UE liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel vor (HR: 3,09; 95%-KI [1,66; 5,77]; $p < 0,001$).

Für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von $< 50\%$ (TPS), liegen aus der Studie KEXNOTE 407 Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen, wobei die Gesamtüberlebensdauer im Interventionsarm im Median um 3,3 Monate verlängert ist. Pembrolizumab führt in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel im Vergleich zu Carboplatin und (nab-) Paclitaxel zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Vorteile von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hierbei zeigt sich ein positiver Effekt in der Symptomatik aufgrund der Verringerung des Symptoms Dysphagie.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ein vorteilhafter Effekt für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel in der Funktionsskala der körperlichen Funktion.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und für das spezifische unerwünschte Ereignis der immunvermittelten SUE keine verwertbaren Aussagen vor. Daneben zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel eine Reduktion von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und im Bereich der spezifischen UE eine Zunahme immunvermittelter UE.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA maßgeblich basierend auf dem Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel gegenüber Carboplatin und (nab-) Paclitaxel fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden kontrollierten Studie KEYNOTE 407. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben ebenfalls als niedrig eingestuft.

Angesichts dessen, dass anhand der Studie KEYNOTE 407, aufgrund des Fehlens verwertbarer Auswertungen zu den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und immunvermittelten SUE, keine vollumfängliche Bewertung der Endpunktkategorie Nebenwirkungen vorgenommen werden kann, ergibt sich eine bewertungsrelevante Unsicherheit in der Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens. In einer Abwägungsentscheidung wird vom G-BA die Aussagesicherheit auf Grundlage der vorliegenden Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ (TPS²):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie zum Nachweis eines Zusatznutzens für Patientengruppe b) legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich im Dossier vor. Hierfür findet sich auf der Seite der Intervention die RCT KEYNOTE 407 und auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie die RCT KEYNOTE 042, wobei der Brückenkomparator durch die carboplatinbasierte Chemotherapie aus Carboplatin in Kombination mit (nab-) Paclitaxel gebildet wird.

Die RCT KEYNOTE 407 wurde im Abschnitt zur Patientenpopulation a) beschrieben.

Bei KEYNOTE 042 handelt es sich um randomisierte, offene, kontrollierte Studie, die im November 2014 startete und derzeit noch läuft. Es wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC ohne systematische Vorbehandlung mit einer PD-L1-Tumorexpression $\geq 1\%$ eingeschlossen. Hierbei wurden 1274 Patienten im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Histologie, geografischer Region, EGOC-PS und PD-L1-Expression in die Behandlungsarme randomisiert – 637 Patienten in den Pembrolizumab-Arm und 637 Patienten in den Kontrollarm mit carboplatinbasierter Kombinationschemotherapie mit Paclitaxel oder

Pemetrexed, wobei hier die Eignung für die jeweilige Behandlung vor Randomisierung vom Prüfarzt patientenindividuell entschieden wurde. Der zugrundeliegende Datenschnitt ist der 26. Februar 2018. Die Behandlung der Patienten erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen, bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes oder des Patienten oder bis zum kompletten Ansprechen. 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 nicht explizit Teil des Studiendesigns. Für den indirekten Vergleich wurde die Studienpopulation der Studie KEYNOTE 042 auf Patienten mit plattenepithelalem NSCLC im metastasierenden Stadium eingeschränkt, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel als platinbasierte Chemotherapie festgelegt wurde. Aus der im Zusammenhang mit der Durchführung des indirekten Vergleichs ebenfalls identifizierten Studie KEYNOTE 024, wäre nur eine Teilpopulation von sechs Patienten relevant. Aufgrund der geringen Patientenzahl aus der Studie KEYNOTE 024, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers darauf verzichtet diese Patienten in den indirekten Vergleich einzubeziehen.

Hinsichtlich der Umsetzung des Off-Label-Use von Carboplatin gemäß der Arzneimittel-Richtlinie zum Stand vor der diesbezüglich letzten Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Kraft getreten am 04. Januar 2019 (Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL Teil A Ziffer III) wurde bei der Behandlung mit der carboplatinbasierten Chemotherapie in beiden Studien die Berücksichtigung der Kriterien der AM-RL nicht berichtet. Daher bildete der pharmazeutische Unternehmer anhand einer retrospektiven Befragung, in der der Prüfarzt die Entscheidung für eine carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie patientenindividuell begründen sollte, eine TPC-Teilpopulation (Treatment of Physician's Choice), welche all jene Patienten umfasst, die gemäß den Kriterien der AM-RL behandelt wurden. Diese TPC-Teilpopulationen wurden für die jeweiligen Teilpopulationen A und B, die hinsichtlich der PD-L1-Expression (via TPS) gebildet wurden, der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde gelegt und umfassen im Interventionsarm 55 bzw. 57 Patienten für KEYNOTE 407 bzw. KEYNOTE 042 sowie im Vergleichsarm 53 bzw. 63 Patienten für KEYNOTE 407 bzw. KEYNOTE 042.

Die Daten des mittlerweile für die chinesische Extensionsstudie zu KEYNOTE 042 vorliegenden Studienberichts werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Grund hierfür ist, dass einerseits die Gesamtpopulation nicht nach PD-L1-Status getrennt ausgewertet wurde und andererseits keine post-hoc-Befragung durch die chinesischen Prüfarzte zur Entscheidung hinsichtlich Begründung für die patientenindividuelle carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie durchgeführt wurde, wodurch die retrospektive Bildung der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten TPC-Teilpopulationen nicht möglich war.

Mit Beschluss vom 18. Oktober 2018 (in Kraft getreten am 04. Januar 2019) wurde die Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL Teil A Ziffer III – Carboplatin bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie dahingehend geändert, dass sich für Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin in Frage kommen die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren sollte.

Bei der Bewertung des vorgelegten indirekten Vergleichs ist zum einen zu berücksichtigen, dass nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte verwertbare Auswertungen aus dem indirekten Vergleich vorliegen. So fehlen Auswertungen in den Endpunktkategorien

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vollständig, da Endpunkte dieser Kategorien in der Studie KEYNOTE 042 nicht erhoben wurden. Daneben fehlen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen insbesondere Auswertungen zu schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen und spezifischen unerwünschten Ereignissen.

Zum anderen ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der Studie KEYNOTE 042 um eine offene Studie handelt und somit teilweise für weitere Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen endpunktspezifisch von einem höheren Verzerrungspotential auf Seiten der Vergleichstherapie als auf Seiten der Intervention ausgegangen werden kann.

Weiterhin unter Berücksichtigung des Umstands, dass Ergebnisse aus adjustierten, indirekten Vergleichen per se eine geringe Ergebnissicherheit aufweisen, gelangt der G-BA somit in der Gesamtbetrachtung zu dem Schluss, dass im vorliegenden Fall aus dem vorgelegten indirekten Vergleich eine abschließende Abwägung von positiven und negativen Effekten nicht möglich ist. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel im Vergleich zu Pembrolizumab ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für Pembrolizumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „KEYTRUDA ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS)

und

b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von \geq 50 % (TPS).

Zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie KEYNOTE 407 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel mit Carboplatin in Kombination mit (nab-) Paclitaxel verglichen wird. Der Nutzenbewertung werden dabei all jene Patienten zugrunde gelegt, die gemäß den Kriterien der AM-RL behandelt wurden.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen, wobei die Gesamtüberlebensdauer im Interventionsarm im Median um 3,3 Monate verlängert ist. Es liegt eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens vor.

Vorteile von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel können außerdem hinsichtlich der Morbidität durch eine Verringerung des Symptoms Dysphagie und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch einen vorteilhaften Effekt bezüglich der körperlichen Funktion festgestellt werden.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und für das spezifische unerwünschte Ereignis der immunvermittelten SUE keine verwertbaren Aussagen vor. Daneben zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel eine Reduktion von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und im Bereich der spezifischen UE eine Zunahme immunvermittelter UE.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA maßgeblich basierend auf dem Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Insbesondere aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich ungeeigneter Auswertungen bei einigen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sind die Daten jedoch limitiert. Im Ergebnis kann daher bezüglich der Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Pembrolizumab als Monotherapie bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer zum Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 407 (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel vs. Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) und der randomisierten, offenen, kontrollierten Studie KEYNOTE 042 (Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie) über den Brückenkomparator der carboplatinbasierten Chemotherapie vor.

Hierbei ist aufgrund des Fehlens zahlreicher Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten beim indirekten Vergleich und unter Berücksichtigung des Umstands, dass Ergebnisse aus adjustierten, indirekten Vergleichen per se eine geringe Ergebnissicherheit aufweisen jedoch keine abschließende Abwägung von positiven und negativen Effekten möglich. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel im Vergleich zu Pembrolizumab ist damit nicht belegt.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet zu ermöglichen (Osimertinib: 17. Januar 2019; Alectinib 21. Juni 2018; Ceritinib: 01. Februar 2018) wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

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 die Inzidenz für 2019 mit 56 979 Patienten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über 6 Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 bis 82 %. ³
2. Davon befinden sich 49,2 % der Patienten im Stadium IV. ⁴

³ Beschluss zu Osimertinib vom 17.01.2019

3. Eine plattenepitheliale Histologie weisen 35,9 % der NSCLC-Patienten in Stadium IIIB/IV auf. ⁵
4. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 bis 78,5 % der Fälle durchgeführt. ⁴
- 5a. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS < 50 %) beträgt 71,1 %. ⁴
- 5b. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) beträgt 28,9 %. ⁴
6. Anteil der GKV-Patienten: 85,9%. ⁶

Daraus ergeben sich für

- a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS):
ca. 3800 bis 3960 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % (TPS):
ca. 1540 bis 1610 Patienten

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: 11. Juni 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab sollte 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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2019).

⁴ Beschluss zu Pembrolizumab vom 03.08.2017

⁵ Beschluss zu Afatinib vom 20.10.2016

⁶ Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Die empfohlene Dosierung für Pembrolizumab in der Monotherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen. Für die Kostenberechnung wird das dreiwöchige Therapieschema herangezogen.

Laut Fachinformation (Cisplatin Accord (Stand: 04/2015)) wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 - 100 mg/m², in Kombination mit Docetaxel 75 mg/m² und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m².

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/m² bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve). Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von AUC 6.0 abgestellt.

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.

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/ Jahr |
|---|------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Pembrolizumab | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17 Zyklen | 1 | 17 |
| + Carboplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17 Zyklen | 1 | 17 |
| + nab-Paclitaxel | 3 x pro 21-Tage-Zyklus | 17 Zyklen | 3 | 51 |
| | oder | | | |
| + Paclitaxel | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17 Zyklen | 1 | 17 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| a) <u>Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS²)</u> | | | | |
| <i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i> | | | | |
| Cisplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17 Zyklen | 1 | 17 |
| Carboplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17 Zyklen | 1 | 17 |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/ Jahr |
|--|------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| + 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 |
| <i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i> | | | | |
| Carboplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17 Zyklen | 1 | 17 |
| + nab-Paclitaxel | 3 x pro 21-Tage-Zyklus | 17 Zyklen | 3 | 51 |
| b) <u>Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ (TPS²)</u> | | | | |
| Pembrolizumab | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17 Zyklen | 1 | 17 |

Verbrauch:

Die Körperoberfläche wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 = 1,90 m² (Rechnen mit 2 Nachkommastellen) errechnet. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.⁷

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Pembrolizumab | 200 mg | 200 mg | 2 x 100 mg - | 17 | 34 x 100 mg |
| Carboplatin | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 1 x 600 mg + 1 x 450 mg | 17 | 17 x 600 mg + 17 x 450 mg |

⁷https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermass/e5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|----------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------|--|
| + nab-Paclitaxel | 100 mg/m ² = 190 mg | 190 mg | 2 x 100 mg | 51 | 102 x 100 mg |
| | oder | | | | |
| + Paclitaxel | 175 mg/m ² = 332,5 mg | 332,5 mg | 2 x 100 mg + 1 x 150 mg | 17 | 34 x 100 mg + 17 x 150 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| a) <u>Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS²)</u> | | | | | |
| <i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i> | | | | | |
| Cisplatin | 75 mg/m ² = 142,5 mg | 142,5 mg | 1 x 100 mg + 1 x 50 mg | 17 | 17 x 100 mg + 17 x 50 mg |
| | 80 mg/m ² = 152 mg | 152 mg | 1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg | 17 | 17 x 100 mg + 17 x 50 mg + 17 x 10 mg |
| | 100 mg/m ² = 190 mg | 190 mg | 2 x 100 mg | 17 | 34 x 100 mg |
| Carboplatin | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 1 x 600 mg + 1 x 450 mg | 17 | 17 x 600 mg + 17 x 450 mg |
| + Vinorelbin | 25 mg/m ² = 47,5 mg | 47,5 mg | 1 x 50 mg | 34 | 34 x 50 mg |
| | 30 mg/m ² = 57 mg | 57 mg | 1 x 50 mg + 1 x 10 mg | 34 | 34 x 50 mg + 34 x 10 mg |
| + Gemcitabin | 1250 mg/m ² = 2375 mg | 2375 mg | 1 x 2000 mg + 2 x 200 mg | 34 | 34 x 2000 mg + 68 x 200 mg |
| + Docetaxel | 75 mg/m ² = 142,5 mg | 142,5 mg | 1 x 160 mg | 17 | 17 x 160 mg |
| + Paclitaxel | 175 mg/m ² = 332,5 mg | 332,5 mg | 2 x 100 mg + 1 x 150 mg | 17 | 34 x 100 mg + 17 x 150 mg |
| <i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i> | | | | | |
| Carboplatin | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 1 x 600 mg + 1 x 450 mg | 17 | 17 x 600 mg + 17 x 450 mg |
| + nab-Paclitaxel | 100 mg/m ² = 190 mg | 190 mg | 2 x 100 mg | 51 | 102 x 100 mg |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|----------------------|---------------------------------|---|--------------------------------|--|
| b) <u>Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ (TPS²)</u> | | | | | |
| Pembrolizumab | 200 mg | 200 mg | 2 x 100 mg - | 17 | 34 x 100 mg |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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.

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Pembrolizumab 100 mg | 1 DFL | 3.234,94 € | 1,77 € | 181,48 € | 3.051,69 € |
| Carboplatin 600 mg | 1 DFL | 300,51 € | 1,77 € | 13,74 € | 285,00 € |
| Carboplatin 450 mg | 1 DFL | 227,91 € | 1,77 € | 10,29 € | 215,85 € |
| nab-Paclitaxel | 1 DFL | 429,03 € | 1,77 € | 23,15 € | 429,03 € |
| Paclitaxel 100 mg | 1 DFL | 360,21 € | 1,77 € | 16,57 € | 360,21 € |
| Paclitaxel 150 mg | 1 DFL | 535,25 € | 1,77 € | 24,88 € | 535,25 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Carboplatin 600 mg | 1 DFL | 300,51 € | 1,77 € | 13,74 € | 285,00 € |
| Carboplatin 450 mg | 1 DFL | 227,91 € | 1,77 € | 10,29 € | 215,85 € |

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apotheken abgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--------------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Cisplatin 100 mg | 1 DFL | 76,26 € | 1,77 € | 3,10 € | 71,39 € |
| Cisplatin 50 mg | 1 DFL | 47,37 € | 1,77 € | 1,73 € | 43,87 € |
| Cisplatin 10 mg | 1 DFL | 17,20 € | 1,77 € | 0,30 € | 15,13 € |
| Docetaxel 160 mg | 1 DFL | 1.397,30 € | 1,77 € | 175,44 € | 1.220,09 € |
| Gemcitabin 2.000 mg | 1 DFL | 193,90 € | 1,77 € | 8,68 € | 183,45 € |
| Gemcitabin 200 mg | 1 DFL | 28,51 € | 1,77 € | 0,83 € | 25,91 € |
| nab-Paclitaxel | 1 DFL | 429,03 € | 1,77 € | 23,15 € | 404,11 € |
| Paclitaxel 100 mg | 1 DFL | 360,21 € | 1,77 € | 16,57 € | 341,87 € |
| Paclitaxel 150 mg | 1 DFL | 535,25 € | 1,77 € | 24,88 € | 508,60 € |
| Pembrolizumab | 1 DFL | 3.234,94 € | 1,77 € | 181,48 € | 3.051,69 € |
| Vinorelbin 50 mg | 1 DFL | 152,31 € | 1,77 € | 6,71 € | 143,83 € |
| Vinorelbin 10 mg | 1 DFL | 38,57 € | 1,77 € | 1,31 € | 35,49 € |
| Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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.

| Kosten pro Packung | Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte ⁸ | Kosten pro Leistung ⁹ | Behandlungstage pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr |
|---|---|----------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Cisplatin | | | | |
| Antiemetische Behandlung | | | | |
| In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind. | | | | |
| Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag | | | | |
| 10 x 500 ml: 102,36 € | 93,10 € (5,12 €, 4,14 €) | 9,31 € | 17 | 158,27 € |
| Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag | | | | |
| 10 x 1 000 ml: 35,47 € | 32,58 € (1,77 €, 1,12 €) | 9,77 € - 15,12 € | 17 | 166,16 € - 257,06 € |
| 10 x 500 ml: 22,72 € | 20,89 € (1,14 €, 0,69 €) | | | |
| Paclitaxel | | | | |
| Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral | | | | |
| 20 x 20 mg: 53,75 € (FB) | 51,98 € (1,77 €, 0,00€) | 5,20 € | 17 | 88,37 € |
| Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v. | | | | |
| 5 x 4 mg: 18,56 € | 14,82 € (1,77€, 1,97 €) | 5,93 € ¹⁰ | 17 | 100,78 € |
| Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v. | | | | |
| 5 x 50 mg: 15,02 € | 13,06 € (1,77€, 0,19 €) | 2,61 € | 17 | 44,40 € |

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

⁸ §130 SGB V und § 130a SGB V

⁹ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag

¹⁰ Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Quelle: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

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 29. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 28. März 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. März 2019 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 27. Juni 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 5. August 2019 statt.

Mit Schreiben vom 5. August 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 20. August 2019 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 10. September 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. September 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|-----------------|--|
| Unterausschuss Arzneimittel | 29. Januar 2019 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 31. Juli 2019 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |

| | | |
|--------------------------------|---|--|
| Unterausschuss Arzneimittel | 5. August 2019 | Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 13. August 2019 20. August 2019 3. September 2019 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. September 2019 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 19. September 2019 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 19. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken