

# Tragende Gründe



## **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: Melanom, adjuvante Therapie)**

Vom 19. September 2019

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes 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	10
2.1.5 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	12
2.4 Therapiekosten	13
<b>3. Bürokratiekosten</b>	<b>15</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b>	<b>15</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

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

Am 12. Dezember 2018 hat Pembrolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Am 24. Juli 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Zusammenlegung der Bewertungsverfahren von Pembrolizumab nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 20. September 2018 hat der G-BA dem Antrag auf Zusammenlegung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V zugestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. März 2019 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt“ 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](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 adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen

Beobachtendes Abwarten

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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 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.

---

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

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 Absatz 3 VerfO:

- zu 1. Eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet weisen Nivolumab und Interferon-alpha-2b auf. Des Weiteren ist explizit zur adjuvanten Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms die Kombinationstherapie Dabrafenib + Trametinib zugelassen.
- zu 2. Eine adjuvante Radiotherapie kann im vorliegenden Anwendungsgebiet prinzipiell in Betracht gezogen werden.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
  - Nivolumab: Beschluss vom 21. Februar 2019
  - Dabrafenib: Beschluss vom 22. März 2019
  - Trametinib: Beschluss vom 22. März 2019
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Für die Therapie von Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, besitzt Interferon alfa-2b eine Zulassung. Die Leitlinien weisen im Zusammenhang mit der Interferon-Therapie auf die möglichen Nebenwirkungen und die damit einhergehende teils erhebliche Einschränkung der Lebensqualität hin. Vor dem Hintergrund des Toxizitätspotenzials des Wirkstoffs und der heterogenen Studienergebnisse zur Verlängerung des Gesamtüberlebens wird eine Interferon-Therapie für Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C in den Leitlinien nicht empfohlen bzw. soll unter sorgfältiger Abwägung der zu erwartenden Vor- und Nachteile der Therapie als Behandlungsoption angeboten werden. Eine regelhafte Anwendung lässt sich daraus nicht ableiten, weshalb Interferon alfa-2b nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

Weiterhin stehen seit Juli 2018 Nivolumab sowie seit August 2018 für die vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Teilpopulation der Patienten mit BRAF-V600-Mutation die Kombinationstherapie Dabrafenib + Trametinib zur Verfügung.

Mit Beschluss vom 21. Februar 2019 wurde durch den G-BA für Nivolumab ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Dabei standen sehr deutliche Vorteile hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven relevanten Nachteilen durch Nebenwirkungen gegenüber. U. a. aufgrund einer sehr kurzen Beobachtungsdauer und aufgrund dessen, dass der Bewertung ein indirekter Vergleich zugrunde lag, waren die Daten jedoch mit deutlichen Unsicherheiten behaftet. Der Beschluss ist bis zum 1. April 2021 befristet.

Für die Kombination Dabrafenib + Trametinib stellte der G-BA mit Beschluss vom 22. März 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Es zeigten sich sehr deutliche Vorteile in Bezug auf Rezidive und deutliche Vorteile im Gesamtüberleben bei gleichzeitig relevanten Nachteilen bezüglich Nebenwirkungen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben war die mediane Überlebenszeit in beiden Armen noch nicht erreicht. Der Beschluss ist bis zum 1. April 2024 befristet.

Der therapeutische Stellenwert von Nivolumab sowie der Kombination Dabrafenib + Trametinib ist insgesamt derzeit noch nicht abschließend beurteilbar.

Daher wurden Nivolumab sowie die Kombinationstherapie Dabrafenib + Trametinib zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Als nicht-medikamentöse Behandlung kann für Patienten im Stadium III prinzipiell eine adjuvante Radiotherapie in Betracht gezogen werden. Diese dient der Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle. Die adjuvante Radiotherapie kommt patientenindividuell in Abhängigkeit des Rezidivrisikos und unter Abwägung möglicher therapiebedingter Nebenwirkungen zum Einsatz. Es liegen keine Daten vor, die einen positiven Einfluss der adjuvanten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben belegen. Eine regelhafte Anwendung lässt sich nicht ableiten, weshalb die adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

In der Gesamtschau wird daher „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen liegt ein Hinweis für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie KEYNOTE-054 zugrunde.

Eingeschlossen wurden Patienten mit vollständig reseziertem, histologisch bestätigtem, kutanen Melanom im Tumorstadium III nach American Joint Committee on Cancer Version 7 (AJCC 7). Nicht eingeschlossen waren jedoch Patienten mit In-Transit- oder Satellitenmetastasen sowie Patienten im Stadium IIIA (gemäß AJCC 7) mit Lymphknotenmetastasen  $\leq 1$  mm. Weiterhin waren Patienten mit ECOG-Status  $> 1$  nicht eingeschlossen.

Insgesamt wurden 1019 Patienten eingeschlossen, welche im Verhältnis 1:1 in den Pembrolizumab-Arm (N = 514) oder den Placebo-Arm (N = 505) randomisiert wurden. Stratifiziert wurde nach Stadium der Erkrankung (IIIA, IIIB, IIIC [1-3 positive Lymphknoten], IIIC [ $\geq 4$  positive Lymphknoten] nach AJCC 7) und geografischer Region (Nordamerika, Europa, Australien, Andere). Die Patienten waren überwiegend männlich und im Mittel 54 Jahre alt. Die derzeit noch laufende Studie begann im Juli 2015 und wird multizentrisch in 134 Zentren in Europa, Nordamerika, Asien und Australien durchgeführt.

Die Patienten wurden über 1 Jahr oder 18 Dosen (alle 3 Wochen behandelt) oder bis zum Rezidiv, nicht akzeptabler Toxizität, Auftreten einer neuen malignen Erkrankung bzw. zum Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder Patienten.

Basierend auf dem in der Studie KEYNOTE-054 durchgeführten Untersuchungsregime wird der Placebo-Vergleich als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

Die Studie KEYNOTE-054 besteht aus zwei Teilen. Teil 1 umfasst die initiale adjuvante Therapie sowie die darauffolgende Beobachtungszeit. Nach dem Auftreten eines Rezidivs können Patienten unter bestimmten Bedingungen in Teil 2 übergehen und dort eine

Pembrolizumab-Folgetherapie erhalten. Patienten, die während Teil 1 der Studie Pembrolizumab erhalten haben, können nur dann eine Pembrolizumab-Folgetherapie erhalten, wenn die Dauer der vorherigen Therapie mit Pembrolizumab ein Jahr andauerte und das Rezidiv frühestens 6 Monate nach Beendigung dieser auftrat. Teil 2 der Studie schloss ferner die anschließende Beobachtungszeit ein. Nur Patienten, welche in Teil 2 der Studie übergegangen waren, wurden weiterhin systematisch auf eine Krankheitsprogression bzw. ein 2. Rezidiv untersucht.

Für alle Endpunkte stellt der pU ausschließlich Daten zu Teil 1 der Studie dar. Diese betreffen zum einen den 1. Datenschnitt vom 2. Oktober 2017 und des Weiteren für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) den 2. Datenschnitt vom 2. Mai 2018. Hierbei stellt der 1. Datenschnitt eine durch nachträgliche Protokolländerung (vom 2. Oktober 2017) eingeführte Interimsanalyse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben nach ~ 330 Ereignissen dar. Der 2. Datenschnitt wurde durch die EMA für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben nachgefordert. In der Nutzenbewertung werden für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen der 1. Datenschnitt sowie für die Rezidiv betreffenden Endpunkte aufgrund der längeren Beobachtungsdauer der 2. Datenschnitt herangezogen. Der Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs liegt im vorliegenden Anwendungsgebiet bei 3 Jahren nach Primärdiagnose. Zum 2. Datenschnitt liegt eine mediane Beobachtungszeit von 21,6 Monaten<sup>2</sup> vor, somit ist der Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs zu diesem Zeitpunkt noch nicht komplett abgebildet.

Da Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen  $\leq 1$  mm sowie Patienten mit In-Transit sowie Satellitenmetastasen nicht in die Studie eingeschlossen waren, liegen Diskrepanzen zwischen der Studienpopulation und der vom Anwendungsgebiet umfassten Zielpopulation vor.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Gemäß Studienprotokoll war zum Zeitpunkt des 1. und 2. Datenschnitts in der Studie KEYNOTE-054 keine Auswertung zum Endpunkt Gesamtüberleben geplant. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts waren 25 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 35 Patienten im Placebo-Arm verstorben.

### Morbidität

#### *Rezidive/ Rezidivfreies Überleben*

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.

Die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben umfassen folgende Einzelkomponenten:

- Lokales / regionales Rezidiv
- Fernmetastasen
- Lokales / regionales Rezidiv und Fernmetastasen

---

<sup>2</sup> European Medicines Agency. Keytruda: European public assessment report; variation EMEA/H/C/003820/II/0047; Follow-up (beginnend mit Randomisierung) = 21,6 Monate

- Tod (jeglicher Ursache)

Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt Rezidivfreies Überleben wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).

#### *Rezidive*

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten (Relatives Risiko (RR): 0,63; [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,54; 0,74]; p-Wert < 0,001). 30,7 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm und 48,7 % im Placebo-Arm erlitten bis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ein Rezidiv.

#### *Rezidivfreies Überleben*

Hinsichtlich des Endpunktes Rezidivfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter Therapie mit Pembrolizumab (Hazard Ratio (HR): 0,56; [95 %-KI: 0,44; 0,72];  $p < 0,001$ ). Im Pembrolizumab-Arm war die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht, wohingegen diese im Vergleichsarm 21,7 Monate betrug.

Insgesamt zeigt sich somit in Bezug auf die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben ein deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Da jedoch die Beobachtungszeit (21,6 Monate im Median) zum 2. Datenschnitt relativ kurz und nicht ausreichend lang ist, um den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs von 3 Jahren nach Primärdiagnose hinreichend abzubilden, lässt sich das Ausmaß dieses Vorteils basierend auf den vorliegenden Daten nicht eindeutig quantifizieren.

#### *Symptomatik EORTC QLQ-C30*

Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgt in der Studie KEYNOTE-054 anhand der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30. Es werden Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung sowie Diarrhö erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer stellte Auswertungen bis zur ersten bestätigten Verschlechterung dar.

Es wurden ausschließlich Auswertungen zum 1. Teil der Studie abgebildet, obwohl eine Erhebung 4 Jahre lang erfolgen sollte, ungeachtet eines Übergangs in Teil 2 der Studie. Für Patienten, welche zum letzten Erhebungszeitpunkt des 1. Studienteils eine Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte aufwiesen, wurde im Falle eines Übergangs in Teil 2 diese automatisch als bestätigte Verschlechterung ausgewiesen, ungeachtet der Ergebnisse weiterer Erhebungen aus Teil 2. Im Gegensatz dazu wurde diese Annahme einer bestätigten Verschlechterung nicht getroffen, wenn Patienten sich nicht in Teil 2 der Studie wiederfanden. Im Placebo-Arm war zum Zeitpunkt des Datenschnitts jedoch bereits ein wesentlich höherer Anteil an Patienten in Teil 2 der Studie übergegangen. Demgemäß kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse zu Ungunsten des Placebo-Arms deutlich verzerrt sind. Vor diesem Hintergrund werden die vorgelegten Auswertungen als nicht verwertbar angesehen. Eine zusätzliche Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung wäre wünschenswert gewesen.

#### *Gesundheitszustand EQ-5D VAS*

Der Gesundheitszustand wird in vorliegender Studie mittels EQ-5D VAS erfasst. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte dar.

Entsprechend den Ausführungen zur Erhebung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 werden die vorgelegten Auswertungen als nicht verwertbar angesehen.

## Lebensqualität

Daten zur krankheitsbezogenen Lebensqualität werden mittels EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer stellte Auswertungen bis zur ersten Verschlechterung dar.

Entsprechend den Ausführungen zur Erhebung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 werden die vorgelegten Auswertungen als nicht verwertbar angesehen.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt*

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

Im Pembrolizumab-Arm erlitten 93,3 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis gegenüber 90,2 % der Patienten im Placebo-Arm.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)*

Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab (HR: 1,56; [95 %-KI: 1,18; 2,06];  $p = 0,002$ ).

### *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo liegt in Bezug auf schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) vor (HR: 1,66; [95 %-KI: 1,29; 2,14];  $p < 0,001$ ).

### *Abbruch wegen UEs*

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Pembrolizumab (HR: 3,78 [95 %-KI: 2,25; 6,34];  $p < 0,001$ ).

### *Spezifische UEs*

#### *Immunvermittelte UEs*

Ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten liegt hinsichtlich der Endpunkte „immunvermittelte UEs“ (HR: 5,15; [95 %-KI: 3,63; 7,32];  $p < 0,001$ ), „schwerwiegende immunvermittelte UEs“ (HR: 14,00; [95 %-KI: 4,34; 45,15];  $p < 0,001$ ) und „schwere immunvermittelte UEs“ (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ; HR: 11,74; [95 %-KI: 3,62; 38,12];  $p < 0,001$ ) vor.

Hinsichtlich des Endpunktes „immunvermittelte UEs“ zeigt sich eine Effektmodifikation durch den PD-L1-Expressionsstatus. Ein statistisch signifikanter Nachteil ergibt sich nur für Patienten mit positivem PD-L1-Expressionsstatus (HR: 6,30; [95 %-KI: 4,21; 9,43];  $p < 0,001$ ). Da in Bezug auf keinen weiteren Endpunkt eine Effektmodifikation durch dieses Merkmal festgestellt wurde, wird dieser solitäre Effekt nicht weiter berücksichtigt.

#### *Weitere spezifische UEs*

Im Detail liegen für die Endpunkte „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)“, „Mundtrockenheit (PT, UE)“, „Dyspepsie (PT, UE)“, „Appetit vermindert (PT, UE)“, „Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT, UE)“, „Dyspnoe (PT, UE)“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]“ ausschließlich signifikante Nachteile zuungunsten von Pembrolizumab vor.

In der Gesamtschau ergeben sich im Bereich Nebenwirkungen ausschließlich Nachteile von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, welche als relevant erachtet



werden. Diese zeigen sich in einer Zunahme schwerer UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), schwerwiegender UEs und von Abbrüchen wegen UEs; bei alleiniger Betrachtung immunvermittelter UEs, schwerwiegender immunvermittelter UEs sowie schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie bei Betrachtung weiterer spezifischer Nebenwirkungen auch im Detail.

#### Endpunktübergreifende Betrachtung

In der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation lässt der G-BA folgenden Sachverhalt in der Beurteilung der Ergebnisse nicht unberücksichtigt:

Die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie KEYNOTE-054 deckt die vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation nicht vollständig ab. Nicht eingeschlossen wurden Patienten im Stadium IIIA nach AJCC 7 mit Lymphknotenmetastasen  $\leq 1$  mm sowie Patienten mit In-Transit- oder Satellitenmetastasen.

Für die eingeschlossene Studienpopulation lagen deutliche Vorteile unter Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten in Bezug auf das Auftreten von Rezidiven vor.

Gleichzeitig zeigten sich in Subgruppenanalysen für den Endpunkt Rezidiv (zum 1. Datenschnitt) sowie für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben keine Effektmodifikation für das Merkmal Krankheitsstadium nach AJCC 7.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden sowie vorangegangenen Verfahren in überschneidenden Anwendungsgebieten wird es deshalb in der spezifischen Bewertungssituation als medizinisch plausibel angesehen, die Effekte von Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen  $> 1$  mm sowie Patienten ohne Satelliten- oder In-Transit-Metastasen auch auf Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen  $\leq 1$  mm sowie Patienten mit Satelliten- oder In-Transit-Metastasen zu übertragen.

Zusammenfassend wird somit die Aussage zum Zusatznutzen daher für die gesamte vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung getroffen.

#### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen liegen Daten zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Der Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der Studie KEYNOTE-054 zugrunde, in welcher Pembrolizumab gegenüber Placebo verglichen wird. Basierend auf der in der Studie durchgeführten Nachsorgestrategie wird dies als hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten gewertet.

Eine Auswertung zu dem Endpunkt Gesamtüberleben war zu den dargestellten Datenschnitten nicht geplant.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich in Bezug auf die Rezidivrate und das Rezidivfreie Überleben statistisch signifikante, deutliche Vorteile unter Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Da jedoch die Beobachtungszeit (21,6 Monate im Median) zum 2. Datenschnitt relativ kurz und nicht ausreichend lang ist, um den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs von 3 Jahren nach Primärdiagnose hinreichend abzubilden, lässt sich das Ausmaß dieses Vorteils basierend auf den vorliegenden Daten nicht eindeutig quantifizieren. In diesem Fall wären für die Beurteilung dieses Endpunktes weitere Daten zur Verteilung der patientenindividuellen Beobachtungsdauern wünschenswert gewesen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Auswertungen zur Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie zum Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D VAS werden als nicht verwertbar eingestuft.

Entsprechend werden auch die Auswertungen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 als nicht verwertbar angesehen.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich relevante Nachteile aufgrund einer Zunahme schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse und von Abbrüchen wegen UEs. Im Detail zeigte sich insbesondere eine Zunahme der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse, schwerwiegender immunvermittelter unerwünschter Ereignisse und schwerer immunvermittelter unerwünschter Ereignisse. Bei weiteren spezifischen UEs zeigten sich ebenfalls ausschließlich Nachteile.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen vorliegenden patientenrelevanten Endpunkten stehen in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation deutliche positive, im Ausmaß jedoch nicht eindeutig quantifizierbare Effekte in Bezug auf die Vermeidung von Rezidiven relevanten Nachteilen hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Zudem liegen keine Daten zum Gesamtüberleben sowie keine belastbaren Aussagen zur Symptomatik und zur Lebensqualität vor. Die Nachteile in der Kategorie Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Diese stellen die Vorteile in der Vermeidung von Rezidiven nicht infrage.

Insgesamt wird für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Endpunktübergreifend wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens ein Hinweis abgeleitet.

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 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 Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Der vorliegende Beschluss beruht auf den Ergebnissen der derzeit noch laufenden Studie KEYNOTE-054.

Da eine Auswertung zum Gesamtüberleben weder für den 1. Datenschnitt vom 2. Oktober 2017, noch für den 2. Datenschnitt vom 2. Mai 2018 geplant war, liegen zu diesem Endpunkt keine Ergebnisse vor. Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben liegt der Datenschnitt vom 2. Mai 2018 der Nutzenbewertung zugrunde. Zu diesem Zeitpunkt war die Beobachtungsdauer noch nicht ausreichend lang, um den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs vollständig zu erfassen. Dementsprechend werden die Daten zu diesem Zeitpunkt als noch nicht abschließend bewertbar eingestuft.

Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) finale Daten zum Rezidivfreien Überleben,

Fernmetastasenfreien Überleben sowie Gesamtüberleben im 4. Quartal des Jahres 2023 vorzulegen.

Da weitere klinische Daten aus der Studie KEYNOTE-054 erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zu befristen.

#### Auflagen der Befristung

Für die erneute Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE-054 zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. April 2024 wird als angemessen erachtet.

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.

Gemäß § 3 Absatz 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Absatz 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Pembrolizumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pembrolizumab einzureichen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Pembrolizumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

#### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Pembrolizumab in einem neuen Anwendungsgebiet:

„KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt.

Zur Bewertung des Zusatznutzens stellte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden Studie KEYNOTE-054 dar. In dieser wird Pembrolizumab gegenüber Placebo, welches in Zusammenhang mit dem Untersuchungsregime als hinreichende Annäherung an „Beobachtendes Abwarten“ gewertet wird, verglichen.

Pembrolizumab zeigt im Vergleich zu beobachtendem Abwarten einen statistisch signifikanten, deutlichen Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Aufgrund einer zu kurzen Beobachtungsdauer lässt sich das Ausmaß dieses Vorteils jedoch basierend auf den vorliegenden Daten nicht eindeutig quantifizieren.

Weiterhin liegen keine Daten zum Gesamtüberleben sowie keine verwertbaren Auswertungen zur Symptomatik und zur Lebensqualität vor.

Den Vorteilen in Bezug auf Rezidive stehen relevante Nachteile in Bezug auf Nebenwirkungen durch insbesondere eine Zunahme an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie Abbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen gegenüber.

Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.

In der Gesamtschau liegt ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

## Befristung des Beschlusses

Der Beschluss ist bis zum 1. April 2024 befristet.

Der vorliegende Beschluss beruht auf den Ergebnissen der noch laufenden Studie KEYNOTE-054. Daten zum Gesamtüberleben liegen zu keinem der beiden bisherigen Datenschnitte vor. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ist die Beobachtungsdauer zu den Rezidiv betreffenden Endpunkten noch nicht ausreichend lang. Der EMA sind bis Ende 2023 finale Daten zu rezidivfreiem Überleben, Fernmetastasenfreiem Überleben sowie Gesamtüberleben vorzulegen.

Für die erneute Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, vorgelegt werden.

## **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).

Die im vorliegenden Verfahren vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Patientenzahlen stellen nach Auffassung des G-BA keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber der Feststellung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung zu Nivolumab vom 21. Februar 2019 dar, welche daher für die Berechnung der Patientenzahlen herangezogen werden. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms umfasst die Krankheitsstadien III und IV und somit eine größere Patientenpopulation. Unter Berücksichtigung der Patienten im Stadium III (3107 bis 3955) und einem GKV-Anteil von 85,9 % ergeben sich ca. 2670 bis 3400 Patienten. Unsicherheiten bestehen dahingehend, dass von dieser Zahl auch Patienten im Tumorstadium III ohne Lymphknotenbeteiligung umfasst sind.

## **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: 5. August 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 Melanomen erfahrene Fachärzte (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen 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).

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.

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 alle 3 Wochen	17	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

### Verbrauch:

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	17 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### 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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Mai 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 28. März 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 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.

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**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2018	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
AG § 35a	14. August 2019 21. August 2019 4. September 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
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