

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: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, Erstlinie, Monotherapie)

Vom 14. Mai 2020

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.....	10
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
	2.4 Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekosten	16
4.	Verfahrensablauf	17

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 (Keytruda®) wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 14. November 2019 hat Pembrolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„KEYTRUDA ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. November 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. März 2020 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 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 als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt.

Hinweis:

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für diese Kombinationstherapie verwiesen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1); Erstlinienbehandlung

- Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU

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

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cetuximab, Methotrexat, Cisplatin, Carboplatin, Docetaxel, Bleomycin, 5-Fluorouracil und Mitomycin zugelassen.
- zu 2. Für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich wird davon ausgegangen, dass eine Intervention mit kurativer Zielsetzung Ausnahmefälle darstellt und daher nicht (mehr) angezeigt ist. Operation, Strahlentherapie oder Radiochemotherapie kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Insgesamt ist die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. In den als relevant identifizierten internationalen Leitlinien erfolgt teilweise eine umfassende Betrachtung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich, teilweise werden aber auch nur bestimmte Lokalisationen adressiert.

Trotz der genannten Einschränkungen kann insbesondere aktuellen internationalen Leitlinien übereinstimmend entnommen werden, dass zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich eine Therapie mit Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) empfohlen wird.

Die Leitlinien sprechen diese Empfehlung für eine Behandlungssituation aus, in der lokoregionäre Behandlungsmaßnahmen (Operation, Strahlentherapie) bereits ausgeschöpft sind bzw. nicht in Betracht kommen. Eine Differenzierung nach Krankheitsstadium wird für diese therapeutische Option nicht vorgenommen. Der G-BA geht für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich davon aus, dass eine Intervention mit kurativer Zielsetzung

Ausnahmefälle darstellt und diese demnach keine regelhafte Therapie im Anwendungsgebiet darstellt. Daher wird die Kombination aus Cetuximab mit Cis- oder Carboplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

„• Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU

oder

• Radiochemotherapie mit Cisplatin +/- 5-FU (*nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region*)

oder

• Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie (*nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region*)“

Mit der Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die Kombination aus Cetuximab mit Cis- oder Carboplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) wird insbesondere den im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten zur einheitlichen klinischen Betrachtung von Patienten mit lokalem Rezidiv, dass lokoregionären Interventionen nicht mehr zugänglich ist und Patienten mit metastasierender Erkrankung Rechnung getragen.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung, noch macht dies ihre erneute Durchführung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten und gegenwärtig noch laufenden Phase-III-Studie KEYNOTE 048 vorgelegt.

Diese dreiarmlige Studie vergleicht eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU gegenüber einer Behandlung mit Cetuximab in Kombination Cis- oder Carboplatin und 5-FU sowie gegenüber einer Pembrolizumab Monotherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Studienarme zur Pembrolizumab Monotherapie (Interventionsarm) sowie zu Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU (Vergleichsarm) relevant. Eingeschlossen wurden, unabhängig von der PD-L1 Expression, erwachsene Patienten mit metastasierendem oder mit nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Erkrankung durch lokale Therapien nicht mehr kurativ behandelt werden konnte. Die eingeschlossenen Patienten durften für die

rezidivierende oder metastasierende Erkrankung noch keine systemische Therapie erhalten haben. Eine Tumorprogression nach Abschluss einer vorherigen Therapie mit kurativem Ansatz gegen einen lokal fortgeschrittenen Tumor durfte frühestens nach 6 Monaten aufgetreten und vorangegangene kurativ intendierte systemische Therapien gegen einen lokal fortgeschrittenen Tumor mussten bei Studienbeginn seit mindestens 6 Monaten beendet sein. Insgesamt wurden zu Studienbeginn 281 Patienten einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU, 301 Patienten einer Behandlung mit einer Pembrolizumab Monotherapie und 300 Patienten einer Behandlung mit Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), PD-L1-Status (Tumor Proportion Score [TPS] < 50 % vs. TPS ≥ 50 %) und Humane-Papillomviren(HPV)-Status (positiv vs. negativ).

Die Behandlung der Patienten erfolgte in der Studie KEYNOTE 048 weitestgehend gemäß Fachinformationen. Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zur Entscheidung des Prüfarztes bzw. des Patienten behandelt. Bezüglich Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation wurden keine Vorgaben gemacht.

Co-primäre Endpunkte der Studie sind das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die Bewertung basiert auf Grundlage des Datenschnitts vom 25.02.2019, der die präspezifizierte finale Auswertung des Gesamtüberlebens darstellt, zur Teilpopulation der Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 1), gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie KEYNOTE 048 definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

In der bewertungsrelevanten Teilpopulation mit PD-L1-Expression CPS ≥ 1 verstarben bis zum Datenschnitt vom 25.02.2019 197 Patienten im Interventionsarm (76,7 %) und 229 im Vergleichsarm (89,8 %). Die mediane Überlebenszeit beträgt im Interventionsarm 12,3 Monate und im Vergleichsarm 10,3 Monate, was einer medianen Verlängerung um 2,0 Monate entspricht. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio (HR): 0,74; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,61; 0,90]; p-Wert = 0,003). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven weisen einen sich kreuzenden Verlauf auf. Der Interventionsarm zeigt in den ersten 7 Monaten einen zunächst stärkeren Abfall der Kaplan-Meier-Kurve als der Vergleichsarm. Nach circa 8 Monaten kreuzen sich die Kaplan-Meier-Kurven, wobei die Kurve des Interventionsarms zum Ende des Beobachtungszeitraums über der des Vergleichsarms liegt.

In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus“ (rezidivierend vs. metastasierend; p = 0,016). Für Patienten mit metastasierendem Karzinom zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Pembrolizumab als Monotherapie. Für Patienten mit rezidivierendem Karzinom zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zudem liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1 Status“ (CPS < 20 vs. CPS ≥ 20; p = 0,022) vor. Für Patienten mit PD-L1 Expression CPS ≥ 20 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie, für Patienten mit PD-L1 Expression CPS < 20 hingegen liegt kein Unterschied vor.

Der G-BA sieht es jedoch vorliegend als gerechtfertigt an, eine Aussage zum Zusatznutzen vorzunehmen, ohne nach dem Merkmal „Krankheitsstatus“ oder „PD-L1 Status“ zu unterteilen.

Das Merkmal „Krankheitsstatus“ war kein Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung. Zudem gibt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme an, dass die Subgruppe der metastasierenden Patienten auch Patienten beinhaltet, die eine rezidivierende und metastasierende Erkrankung aufweisen. Letztlich differenzieren auch Leitlinien in ihren Therapieempfehlungen nicht zwischen rezidivierenden bzw. metastasierenden Patienten. Aus diesen Gründen wird von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach „Krankheitsstatus“ abgesehen.

Die Effektmodifikation zum „PD-L1 Status“ anhand des CPS spiegelt sich nicht in den Ergebnissen der zweiten Subgruppenanalyse zum „PD-L1-Status“ anhand des TPS (< 50 % vs. ≥ 50 %) wider. Bei der Subgruppenanalyse zum „PD-L1-Status“ anhand des TPS zeigt sich keine statistisch signifikante Interaktion. Der Stellenwert der PD-L1 Expression wird in der Fachwelt kontrovers diskutiert. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist noch nicht geklärt, ob CPS oder TPS das zu bevorzugende Merkmal ist und inwiefern die jeweiligen Trennwerte dieser Merkmale miteinander korrelieren. Aus den genannten Gründen wird bezüglich des „PD-L1-Status“ von einer getrennten Bewertung abgesehen.

In der Endpunktkategorie Mortalität liegt somit auf Grundlage der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 048 eine Verlängerung des Gesamtüberlebens vor, die im Ausmaß als eine geringe Verbesserung bewertet wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS stellt einen co-primären Endpunkt der Studie KEYNOTE 048 dar und ist operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression nach RECIST oder des Todes durch jegliche Ursache. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Symptomatik und Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Die Symptomatik bzw. der Gesundheitszustand der Patienten wird in der Studie KEYNOTE 048 durch die Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 bzw. die visuelle Analogskala des EQ-5D erhoben.

Die hierzu vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Analysen über die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bzw. 7 und 10 Punkte sind jedoch in der vorliegenden Situation nicht verwertbar.

Zur Erfassung einer bestätigten Verschlechterung nach Studienbeginn wurden noch mindestens zwei weitere Erhebungen benötigt, um zunächst eine Verschlechterung und anschließend deren Bestätigung erfassen zu können. Zugleich liegen bereits im frühen Studienverlauf hohe Progressionsraten vor, insbesondere im Interventionsarm. Die Erhebung der Fragebögen erfolgte jedoch für die ersten vier 3-Wochen-Zyklen nur einmal pro Zyklus, anschließend nur jeden zweiten Zyklus. Wegen des auf die Progression folgenden Abbruchs der Fragebogenerhebung wird es insbesondere im Interventionsarm immer unwahrscheinlicher, im fortschreitenden Studienverlauf eine bestätigte Verschlechterung beobachten zu können. Daher werden die Ergebnisse im vorliegenden Fall als nicht verwertbar betrachtet.

In der Endpunktkategorie Morbidität ist ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie somit nicht belegt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie KEYNOTE 048 von den Patienten berichtet und mittels der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 erhoben.

Für die vorgelegten Responderanalysen gelten dabei die gleichen zuvor beschriebenen Limitationen, sodass die Ergebnisse ebenfalls als nicht verwertbar eingeschätzt werden.

Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie in der Kategorie Lebensqualität ist dementsprechend nicht belegt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Nahezu alle Patienten in den relevanten Studienarmen der Studie KEYNOTE 048 haben ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE

In der Studie KEYNOTE 048 haben ca. 41 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 49 % der Patienten im Vergleichsarm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) erfahren. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) haben ca. 55 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 83 % der Patienten im Vergleichsarm erfahren. Im Interventionsarm trat ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Median 4,6 Monate später auf als im Vergleichsarm. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie.

Therapieabbruch wegen UE

Im Interventionsarm haben ca. 12 % und im Vergleichsarm ca. 27 % der Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie.

Spezifische UE

Für die spezifischen UEs auf Ebene der PT liegen lediglich Angaben zu Inzidenzen vor, daher erfolgt die Bewertung hierzu anhand von relativen Risiken.

Es zeigen sich im Bereich der spezifischen unerwünschten Ereignisse statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie bezüglich Paronychie (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths (SOC, UEs), Asthenie (PT, UEs), Schwindelgefühl (PT, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Anämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Schleimhautentzündung (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Untersuchungen (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Hypomagnesiämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]). Demgegenüber zeigt sich ein Nachteil bei Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]).

Langfristige Daten zu immunvermittelten UE von Pembrolizumab liegen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht vor.

In der Gesamtbetrachtung zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich deutliche Vorteile für Pembrolizumab als Monotherapie. Zusammenfassend liegt in der

Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein beträchtlicher Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1), liegen Ergebnisse der Studie KEYNOTE 048 zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber einer Behandlung mit Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU. In den Subgruppenanalysen zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus“, die für Patienten mit metastasierender Erkrankung einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pembrolizumab als Monotherapie ergibt. Für Patienten mit rezidivierender Erkrankung liegt demnach kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Zudem besteht eine Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1 Status“. Für Patienten mit PD-L1 Expression CPS ≥ 20 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie, für Patienten mit PD-L1 Expression CPS < 20 hingegen liegt kein Unterschied vor.

Der G-BA kommt in seiner Beurteilung der vorliegenden Subgruppenanalysen zum Merkmal „Krankheitsstatus“ und „PD-L1 Status“ zu dem Ergebnis, dass die Interpretation dieser Effektmodifikationen mit relevanten Unsicherheiten behaftet ist. Von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Krankheitsstatus und PD-L1 Status wird abgesehen.

Pembrolizumab als Monotherapie bewirkt im Vergleich zu Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, die im Ausmaß als eine geringe Verbesserung bewertet wird.

Bezüglich der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben anhand der Messinstrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und EQ 5D-VAS, liegen insgesamt keine verwertbaren Daten vor. Aufgrund der in der Studie KEYNOTE 048 insbesondere im Interventionsarm früh eingetretenen Progressionsereignisse und des auf die Progression folgenden Abbruchs der Fragebogenerhebung, lassen die vorliegenden Ergebnisse zu den Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung keine validen Schlussfolgerungen zu.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich deutliche Vorteile für Pembrolizumab als Monotherapie durch eine Abnahme von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen wegen UE. Im Detail zeigen sich überwiegend Vorteile auch im Bereich der spezifischen UE. Pembrolizumab als Monotherapie führt insgesamt zu einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Pembrolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) gegenüber Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 048. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Es zeigen sich im Endpunkt Gesamtüberleben Effektmodifikationen bei den Merkmalen Krankheitsstatus und PD-L1 Status (CPS). Die Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben kreuzen sich nach etwa 8 Monaten, erst danach zeigt sich der Vorteil für mit Pembrolizumab behandelte Patienten. Basierend auf den vorliegenden Daten bleibt somit unklar, ob das dargestellte Hazard Ratio den Effekt im gesamten Beobachtungszeitraum adäquat abbildet.

Für patientenberichtete Endpunkte zu Morbidität und Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Aussagen zur Morbidität und Lebensqualität haben in der vorliegenden palliativen Therapiesituation einen besonders hohen Stellenwert.

Aufgrund des offenen Studiendesigns werden zudem die Ergebnisse zum Endpunkt Therapieabbruch wegen UE als hoch verzerrt angesehen.

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„KEYTRUDA ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt.“

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die Bewertung von Pembrolizumab als Monotherapie.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Studie KEYNOTE 048 vor, in der Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU verglichen wird.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie. In den Subgruppenanalysen zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus“, die für Patienten mit metastasierender Erkrankung einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pembrolizumab als Monotherapie ergibt. Für Patienten mit rezidivierender Erkrankung liegt demnach kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Zudem besteht eine Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1 Status“. Für Patienten mit PD-L1 Expression CPS ≥ 20 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie, für Patienten mit PD-L1 Expression CPS < 20 hingegen liegt kein Unterschied vor.

Der G-BA kommt in seiner Beurteilung der vorliegenden Subgruppenanalysen zum Merkmal „Krankheitsstatus“ und „PD-L1 Status“ zu dem Ergebnis, dass die Interpretation dieser Effektmodifikationen mit relevanten Unsicherheiten behaftet ist. Von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Krankheitsstatus und PD-L1 Status wird abgesehen.

Pembrolizumab als Monotherapie führt zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, die im Ausmaß als eine geringe Verbesserung bewertet wird.

Für die patientenberichteten Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich deutliche Vorteile für Pembrolizumab als Monotherapie durch eine Abnahme von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen wegen UE. Im Detail zeigen sich überwiegend Vorteile auch im Bereich

der spezifischen UE. Pembrolizumab als Monotherapie führt insgesamt zu einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Angesichts des offenen Studiendesigns, der bestehenden Unsicherheiten beim Endpunkt Gesamtüberleben bezüglich der aufgetretenen Effektmodifikationen und den sich kreuzenden Kaplan-Meier-Kurven sowie unter Berücksichtigung der fehlenden verwertbaren Daten für patientenberichtete Endpunkte zu Morbidität und Lebensqualität kann bezüglich der Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet 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).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Die Herleitung der Patientenzahlen ist grundsätzlich nachvollziehbar und liegt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Unsicherheiten ergeben sich hauptsächlich daraus, dass vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten zur Resezierbarkeit eines Rezidivs identifiziert und folglich in der Herleitung der Patientenzahlen berücksichtigt werden konnten. Zudem ist die Quelle zum Anteilswert der Patienten mit einer Erstlinientherapie für das metastasierende oder nicht resezierbare rezidivierende Stadium hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext mit Unsicherheit behaftet.

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: 8. April 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen. 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: 15. April 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich

kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg).² Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

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	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
+ 5-Fluorouracil	4 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	4	69,6
+ Cetuximab	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52,1	1	52,1
Carboplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
+ 5-Fluorouracil	4 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	4	69,6
+ Cetuximab	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52,1	1	52,1

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

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	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab					
Cisplatin	100 mg/m ² KOF	190 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
+ 5-Fluorouracil	1.000 mg/m ² KOF	1900 mg	2 x 1.000 mg	69,6	139,2 x 1.000 mg
+ Cetuximab	<i>Initialdosis in Woche 1</i>				
	400 mg/m ² KOF	760 mg	3 x 100 mg	1	3 x 100 mg
			1 x 500 mg		1 x 500 mg
	<i>Dosierung ab Woche 2:</i>				
	250 mg/m ² KOF	475 mg	1 x 500 mg	51,1	51,1 x 500 mg
Carboplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab					
Carboplatin	400 mg/m ² KOF	756 mg	1 x 50 mg	17,4	17,4 x 50 mg
			1 x 150 mg		17,4 x 150 mg
			1 x 600 mg		17,4 x 600 mg
+ 5-Fluorouracil	1.000 mg/m ² KOF	1900 mg	2 x 1.000 mg	69,6	139,2 x 1.000 mg
	<i>Initialdosis in Woche 1</i>				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
+ Cetuximab	400 mg/m ² KOF	760 mg	3 x 100 mg	1	3 x 100 mg
			1 x 500 mg		1 x 500 mg
	<i>Dosierung ab Woche 2:</i>				
	250 mg/m ² KOF	475 mg	1 x 500 mg	51,1	51,1 x 500 mg

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	Packungsgrößen	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	1 IFK	3.083,93 €	1,77 €	172,85 €	2.909,31 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,38 €	1,77 €	1,11 €	31,50 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	82,79 €	1,77 €	3,40 €	77,62 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Cetuximab 100 mg	1 INF	303,15 €	1,77 €	16,17 €	285,21 €
Cetuximab 500 mg	1 INF	1.471,55 €	1,77 €	80,86 €	1.388,92 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,31 €	1,77 €	3,10 €	71,44 €
Fluorouracil 1000 mg ³	5 ILO	37,18 €	1,77 €	2,07 €	33,34 €

³ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; INF = Infusionslösung; ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2020

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.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstag e/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
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.							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., g/Tag	10 x 500 ml	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 -4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 € - 263,11 €
	10 x 500 ml	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		
Cetuximab							
Prämedikation							
<p>Laut Fachinformation zu Cetuximab (Erbix®) müssen die Patienten vor der ersten Infusion mindestens 1 Stunde vor der Verabreichung von Cetuximab mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid vorbehandelt werden. Diese Prämedikation empfiehlt sich auch vor allen weiteren Infusionen.</p> <p>In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die für die Prämedikation notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.</p>							

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: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) 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 27. November 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. November 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. November 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. Februar 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. März 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. März 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 2020 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 5. Mai 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. April 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. April 2020 29. April 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	14. Mai 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken