



## **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, Kombination mit Platin- und 5- Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie)**

Vom 14. Mai 2020

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	10
2.4	Therapiekosten .....	11
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten .....</b>	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>16</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 (Keytruda<sup>®</sup>) 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]  $\geq$  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](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 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]  $\geq 1$ ) angezeigt.

Hinweis:

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für die Monotherapie 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]  $\geq 1$ ); Erstlinienbehandlung

- Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU

---

<sup>1</sup> 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 in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie wie folgt bewertet:

Hinweis auf einen geringen 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 zu Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU (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 (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 Tod jeglicher Ursache.

In der bewertungsrelevanten Teilpopulation mit PD-L1-Expression CPS ≥ 1 verstarben bis zum Datenschnitt vom 25.02.2019 177 Patienten im Interventionsarm (73,1 %) und 213 im Vergleichsarm (90,6 %). Die mediane Überlebenszeit beträgt im Interventionsarm 13,6 Monate und im Vergleichsarm 10,4 Monate, was einer medianen Verlängerung um 3,2 Monate entspricht. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio (HR): 0,65; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,53; 0,80]; p-Wert < 0,001).

Mit diesem Ergebnis wird eine Verlängerung im Gesamtüberleben erreicht, die als eine deutliche 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*

Die Symptomatik der Patienten wird in der Studie KEYNOTE 048 durch die Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 erhoben.

Hierbei zeigt sich in der Responderanalyse für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Skala „Schlaflosigkeit“. Dieser Unterschied zeigt einen Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU.

## *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Für die Auswertung des Gesundheitszustands der Studienpatienten legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 7 bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor.

Anstelle der Responderanalysen werden in der Dossierbewertung des IQWiG Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist hinsichtlich der Mittelwertdifferenz nicht statistisch signifikant.

Die der Herleitung der MID für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, 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 vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, 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.

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den entsprechenden Ereigniszeitanalysen.

Zusammenfassend zeigt sich bezüglich der Symptomatik lediglich in einer von 18 der betrachteten Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU durch eine Zunahme von Schlaflosigkeit. Angesichts der Schwere der vorliegenden Erkrankung wird dieser einzelne Nachteil jedoch nicht als hinreichend erachtet, um in der Endpunktkategorie Morbidität insgesamt einen Nachteil abzuleiten.

## 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.

Hierbei zeigt sich in der Responderanalyse für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert in keiner Skala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU in der Kategorie Lebensqualität ist 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. 63 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 49 % der Patienten im Vergleichsarm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) erfahren. Im Vergleichsarm trat ein SUE im Median 7,5 Monate später auf als im Interventionsarm. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU.

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

Ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) haben ca. 86 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 83 % der Patienten im Vergleichsarm erfahren. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

### *Therapieabbruch wegen UE*

Im Interventionsarm haben ca. 35 % und im Vergleichsarm ca. 27 % der Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

### *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 in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU bezüglich immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) und Paronychie (PT, UEs). Demgegenüber liegen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU hinsichtlich Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Anämie (PT, UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Stomatitis (PT, UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) und Schleimhautentzündung (PT, UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) vor.

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

Zusammenfassend zeigt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen bei den SUEs ein Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU. Kein signifikanter Unterschied zeigt sich bei Therapieabbrüchen wegen UE sowie bei schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen (SOC/PT, überwiegend schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )) Ergebnisse zugunsten als auch zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU. Insgesamt überwiegen, bedingt durch die Zunahme der SUE, jedoch die Nachteile.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 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]  $\geq 1$ ), 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 zwischen den Behandlungsarmen. Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU führt im Vergleich zu Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Bezüglich der Morbidität, erhoben anhand der Messinstrumente EORTC QLQ-C30 EORTC, QLQ-H&N35 und EQ-5D VAS liegt ein statistisch signifikanter Unterschied lediglich in der Skala „Schlaflosigkeit“ zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU vor. Angesichts der Schwere der vorliegenden Erkrankung wird dieser Nachteil jedoch nicht als hinreichend erachtet um in der Endpunktkategorie Morbidität insgesamt einen Nachteil abzuleiten.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich weder positive noch negative Effekte einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich ein Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU durch eine Zunahme von SUE.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten steht dem positiven Effekt einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens ein relevanter Nachteil bei den schwerwiegenden Nebenwirkungen gegenüber.

In einer Abwägungsentscheidung wird vom G-BA für Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 1$ ) gegenüber Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

#### 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.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für das Gesamtüberleben ebenfalls als niedrig bewertet.

Für die patientenberichteten Endpunkte zu Morbidität und Lebensqualität und für die Ergebnisse zum Endpunkt Therapieabbruch wegen UE wird aufgrund des offenen Studiendesigns von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

Die beschriebenen Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart gravierend beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit in der Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Die Aussagesicherheit wird auf Grundlage der vorliegenden Nachweise somit in die Kategorie „Hinweis“ 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]  $\geq 1$ ) angezeigt.“

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die Bewertung der Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie.

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 in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU 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. Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU führt zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Bezüglich Morbidität und Lebensqualität zeigen sich insgesamt keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU-Chemotherapie durch eine Zunahme von SUE.

In einer Abwägung zwischen dem positiven Effekt beim Gesamtüberleben und dem Nachteil bei den schwerwiegenden Nebenwirkungen, stellt der G-BA für Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU gegenüber Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen fest.

## **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](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 (Euro-

pean 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).<sup>2</sup> Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
+ 5-Fluorouracil	4 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	4	69,6
+ Cisplatin oder + Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab</b>				
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
<b>Carboplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab</b>				

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

Bezeichnung Therapie	der	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
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

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
+ 5-Fluorouracil	1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF	1900 mg	2 x 1.000 mg	69,6	139,2 x 1.000 mg
+ Cisplatin	100 mg/m <sup>2</sup>	190 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
oder					
+ Carboplatin	400 mg/m <sup>2</sup> 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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab					
Cisplatin	100 mg/m <sup>2</sup> KOF	190 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
+ 5-Fluorouracil	1.000 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> KOF	760 mg	3 x 100 mg	1	3 x 100 mg
			1 x 500 mg		1 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	<i>Dosierung ab Woche 2:</i>				
	250 mg/m <sup>2</sup> KOF	475 mg	1 x 500 mg	51,1	51,1 x 500 mg
<b>Carboplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab</b>					
Carboplatin	400 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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 (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Pembrolizumab	1 IFK	3.083,93 €	1,77 €	172,85 €	2.909,31 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
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 <sup>3</sup>	5 ILO	37,18 €	1,77 €	2,07 €	33,34 €
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.

<sup>3</sup> Festbetrag

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
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., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €
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							
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. In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die für die Prämedikation notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							

#### 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