

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges  
Lungenkarzinom, Erstlinie)

Vom 20. Januar 2022

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cemiplimab (Libtayo) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	11
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>12</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>13</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>14</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>17</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>17</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 Cemiplimab (Libtayo) wurde am 1. August 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 21. Juni 2021 hat Cemiplimab 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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 16. Juli 2021, 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 Cemiplimab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Monotherapie für die Erstlinienbehandlung Erwachsener mit

nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), das PD-L1 (in  $\geq 50$  % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für: Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder Patienten mit metastasiertem NSCLC) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2021 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 Cemiplimab 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 Cemiplimab 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 Cemiplimab (Libtayo) gemäß Fachinformation**

Libtayo ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), das PD-L1 (in  $\geq 50$  % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Januar 2022):**

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in  $\geq 50$  % der Tumorzellen exprimiert und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Pembrolizumab

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 neben Cemiplimab Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, Dabrafenib, Trametinib, Atezolizumab, Bevacizumab, Ipilimumab, Nivolumab, und Pembrolizumab zugelassen.

Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC mit aktivierenden EGFR-, ALK- oder ROS1-Mutationen wurden hierbei entsprechend des geplanten Anwendungsgebiets nicht berücksichtigt.

zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen sind nicht angezeigt. Für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Atezolizumab: Beschlüsse vom 19.11.2021 und 02.04.2020
- Pembrolizumab: Beschlüsse vom 19.09.2019 und 03.08.2017
- Dabrafenib: Beschluss vom 19.10.2017

- Trametinib: Beschluss vom 19.10.2017
- Ipilimumab Beschluss vom 03.06.2021
- Nivolumab: Beschlüsse vom 03.06.2021

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegende Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Von den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst sowohl Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC als auch Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, zur Erstlinientherapie. Diesbezüglich wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass lokoregionäre Behandlungsmaßnahmen nicht in Frage kommen.

Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei einer PD-L1-Expression in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen empfehlen aktuelle Leitlinien unabhängig vom histologischen Status eine Pembrolizumab-Monotherapie. Die entsprechende Nutzenbewertung von Pembrolizumab ergab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 3. August 2017). Hierbei führte Pembrolizumab zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens, verzögerte das Auftreten bedeutsamer Krankheitssymptome sowie schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und zeigte vorteilhafte Effekte bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der schriftlichen Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Pembrolizumab Monotherapie empfohlen, wobei zugleich auf die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Chemotherapie als mögliche Alternative hingewiesen wird.

Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wurde mit Beschluss vom 19. September 2019 durch den G-BA für die Patientengruppe mit nicht-plattenepithelalem NSCLC mit einer PD-L1-Expression von  $\geq 50\%$  auf Tumorzellen bzw. einem TPS  $\geq 50\%$  auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie bewertet. Da sich das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens im Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Teilpopulation nicht quantifizieren ließ und eine Bewertung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht möglich war, wurde ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund dieser Datenbasis wird die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und platinhaltiger Chemotherapie

derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientenpopulation erachtet.

Für das plattenepitheliale NSCLC ist zudem die Kombination aus Pembrolizumab plus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel für die Erstlinie zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von  $\geq 50\%$  auf Tumorzellen bzw. einem TPS  $\geq 50\%$  wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 19. September 2019 kein Zusatznutzen gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Diese Kombinationstherapie wird für die vorliegende Patientenpopulation daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Zudem ist für das nicht-plattenepitheliale, metastasierte NSCLC Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von  $\geq 50\%$  auf Tumorzellen bzw. einem TPS  $\geq 50\%$  wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Atezolizumab ist zudem in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie des nicht-plattenepithelialen NSCLC zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von  $\geq 50\%$  auf Tumorzellen bzw. einem TPS  $\geq 50\%$  wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Daher werden diese beiden Kombinationstherapien nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.

Als weitere Kombinationstherapie für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie zugelassen. Auch für diese Kombinationstherapie lagen für die vorliegende Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression von  $\geq 50\%$  auf Tumorzellen bzw. einem TPS  $\geq 50\%$  keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Mit G-BA Beschluss vom 3. Juni 2021 konnte daher kein Zusatznutzen festgestellt werden. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe angesehen.

Des Weiteren steht zur Erstlinienbehandlung auch die Monotherapie mit Atezolizumab zur Verfügung. Mit dem Beschluss vom 19. November 2021 wurde durch den G-BA für die Patientengruppe mit metastasiertem NSCLC, deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  der Tumorzellen aufweisen auf Basis eines indirekten Vergleichs gegenüber Pembrolizumab ein Zusatznutzen als nicht belegt festgestellt. Atezolizumab als Monotherapie wird nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe angesehen.

In der Gesamtschau wird eine Monotherapie mit Pembrolizumab als alleinige 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 Cemiplimab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Cemiplimab als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier drei unabhängig voneinander berechnete, adjustierte indirekte Vergleiche vor: auf der Seite von Cemiplimab die randomisiert kontrollierte Studie R2810-ONC-1624 und auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Pembrolizumab als Monotherapie die Studien KEYNOTE 024 bzw. KEYNOTE 042 (getrennt nach plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie). Der Brückenkomparator für die vorgelegten indirekten Vergleiche war eine „platinbasierte Kombinationschemotherapie“.

#### *Studie R2810-ONC-1624*

Die Studie R2810-ONC-1624 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Cemiplimab mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie.

In die Studie wurden insgesamt 710 erwachsene Patientinnen und Patienten mit bestätigtem NSCLC im Stadium IIIB, IIIC oder IV ohne EGFR-Mutation, ohne ALK-Translokation und ohne ROS1-Translokation eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten durften keine vorausgegangene systemische Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben. Zudem durfte eine definitive Radiochemotherapie für die Patientinnen und Patienten nicht geeignet sein.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Cemiplimab (N = 356) oder einer platinbasierten Kombinationschemotherapie (N = 354) zugeteilt. Als platinbasierte Kombinationstherapie wurden folgende Optionen eingesetzt: Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Paclitaxel + Cisplatin, Paclitaxel + Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin oder Gemcitabin + Carboplatin. Die Kombination mit Pemetrexed kam nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage. Die Platinkomponente zur Chemotherapie wurde in der Studie R2810-ONC-1624 für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Nach mindestens 4 Zyklen war für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich.

Vor August 2018 wurde die Testung der PD-L1-Expression nicht gemäß der Anleitung des 22C3-Assays durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse einer Teilpopulation vor, welche die vor August 2018 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, bei denen die PD-L1-Expression der Tumoren von  $\geq 50\%$  in einer Nachtestung verifiziert wurde, sowie die ab August 2018 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten umfasst. Diese Teilpopulation umfasst 283 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 280 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und ist für die Nutzenbewertung relevant.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis zum Tod oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung.

Nach Krankheitsprogression und bestätigter Eignung konnten die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm weitere 108 Wochen mit Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Kombinationschemotherapie (4 Zyklen) behandelt werden. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm konnten zur Behandlung mit Cemiplimab als Monotherapie (bis zu 108

Wochen) wechseln. Dabei ist zu beachten, dass Cemiplimab für eine Behandlung nach vorheriger Chemotherapie nicht zugelassen ist.

Die Studie wurde in 138 Zentren in Australien, Asien, Europa, Mittel- und Südamerika durchgeführt. Primäre Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs). Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Teilpopulation nur für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Für die Nebenwirkungen zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der gesamten Safety-Population (697 Patientinnen und Patienten) heran.

Es liegen Datenschnitte vom 27.09.2019 (1. Interimsanalyse) sowie vom 01.03.2020 (2. Interimsanalyse) vor. Aufgrund der Überlegenheit von Cemiplimab gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie im Gesamtüberleben erfolgte zum Zeitpunkt des Datenschnitts der 2. Interimsanalyse (01.03.2020) die finale Analyse. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 01.03.2020 herangezogen. Dieser zweite Datenschnitt war prospektiv geplant nach dem Erreichen von 238 Ereignissen für den Endpunkt Gesamtüberleben.

#### *Studie KEYNOTE 024*

Bei der Studie KEYNOTE 024 handelt es sich um eine offene RCT zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit bestätigtem metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 50$  % aufwiesen. Eine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium war nicht erlaubt.

In die Studie KEYNOTE 024 wurden insgesamt 305 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie (N = 154) oder einer platinbasierte Kombinationschemotherapie (N = 151) zugeteilt. Als platinbasierte Kombinationstherapie lagen folgende Behandlungsoptionen vor: Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin, Gemcitabin + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage kam. Die Platinkomponente zur Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 024 für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Danach war für die Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich und wurde empfohlen.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes oder der Patientin bzw. des Patienten behandelt.

Die in 142 Zentren in Ozeanien, Europa, Asien und Nord-Amerika durchgeführte Studie wurde 2016 abgeschlossen. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.

#### *Studie KEYNOTE 042*

Die Studie KEYNOTE 042 ist eine noch laufende, offene RCT. In der Studie wurde Pembrolizumab mit einer Kombination aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Pemetrexed verglichen. In die Studie wurden Erwachsene mit bestätigter Diagnose eines



NSCLC, deren Tumore PD-L1  $\geq 1$  % exprimieren und die sich im lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium befinden, eingeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie war in der Studie nicht erlaubt.

Insgesamt wurden 1274 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (637 Patientinnen und Patienten) oder den Vergleichsarm (637 Patientinnen und Patienten) randomisiert. Die Behandlungsoptionen im Vergleichsarm der Studie waren folgende: Pemetrexed + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage kam. Carboplatin wurde in der Studie KEYNOTE 042 bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Nach mindestens 4 Zyklen war für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich und wurde empfohlen.

Für die Nutzenbewertung relevant sind die Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression  $\geq 50$  % (599 Patientinnen und Patienten). Es liegen publizierte Daten<sup>2</sup> für die gesamte relevante Teilpopulation für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Aus den vergangenen Nutzenbewertungsverfahren sind weitere Analysen verfügbar, allerdings eingeschränkt auf diejenigen Patientinnen und Patienten, für die gemäß den Vorgaben der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Diese Analysen liegen nur getrennt für 176 Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer und 120 Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie vor und umfassen knapp 50 % der relevanten Teilpopulation.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, zum kompletten Ansprechen, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferärztin oder des Prüferarztes oder der Patientinnen und Patienten behandelt.

Die noch laufende Studie wird in 196 Zentren in Südamerika, Europa, Asien, Südafrika und Kanada durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren UEs.

#### *Bewertung der Eignung der indirekten Vergleiche*

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten aus unabhängig voneinander berechneten, adjustierte indirekte Vergleichen mit den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 bzw. R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 (getrennt nach plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie) vor. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse auf der Pembrolizumab-Seite und ein anschließender indirekter Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde vom IQWiG in der Dossierbewertung kritisiert und eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 mit anschließendem indirekten Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 als erforderlich beschrieben. Im Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch weder entsprechende Auswertungen vorgelegt noch, aus Sicht des G-BA, nachvollziehbare Gründe für den Verzicht hierauf dargelegt.

---

<sup>2</sup> Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial; Mok et al.; Lancet 2019 May 4;393(10183):1819-1830.

Das somit dieser Bewertung zugrunde liegende methodische Vorgehen wird vom G-BA als nicht sachgerecht bewertet. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 mit anschließendem indirekten Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 hätte aus Sicht des G-BA die statistische Power erhöht und zudem weitere Aussagen zur Heterogenität zwischen den Studien erlaubt.

Des Weiteren kann die Ähnlichkeit der Studien nicht hinreichend sicher beurteilt werden:

Hinsichtlich des Brückenkomparators „platinbasierte Kombinationschemotherapie“ bestehen zwischen den Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 Unterschiede bei der Auswahl und dem Anteil sowohl der eingesetzten Platinkomponente als auch des Kombinationspartners.

Basierend auf der post hoc eingeschränkten Analyse der Studie KEYNOTE 042 erhielten die Patientinnen und Patienten für die, gemäß einer retrospektiven Umfrage, Carboplatin entsprechend den Vorgaben der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) eine geeignete Therapieoption darstellte, ausschließlich Carboplatin im Vergleichsarm. Diese Einschränkungen wurden in den Studien KEYNOTE 024 und R2810-ONC-1624 jedoch nicht vorgenommen und es standen sowohl Cisplatin als auch Carboplatin im Vergleichsarm zur Verfügung.

Die drei vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien unterscheiden sich ebenfalls hinsichtlich der eingesetzten Chemotherapiekomponente als Kombinationspartner zur Platinkomponente. So war Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin nur in der Studie R2810-ONC-1624 eine Therapieoption. In den Studien KEYNOTE 024 und 042 erhielten die Patientinnen und Patienten Paclitaxel ausschließlich in Kombination mit Carboplatin. Des Weiteren konnten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 aber nicht in der Studie KEYNOTE 042 mit Gemcitabin behandelt werden. Auch für die Anteile der Patientinnen und Patienten in den vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien, die mit den jeweiligen Chemotherapeutika behandelt wurden, liegen Unterschiede bzw. keine konkreten Angaben vor. Diese betrifft auch die Anteile der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Studien, die eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhalten haben.

Insgesamt wird daher die Ähnlichkeit der Brückenkomparatoren zwischen den Studien als nicht sicher beurteilbar eingeschätzt.

Auch bezüglich der Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie der Folgetherapien kann die Ähnlichkeit zwischen den Studien nicht abschließend beurteilt werden, da abweichend von den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 für die Studie KEYNOTE 042 die Angaben weder zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer noch zu konkreten Folgetherapien vorliegen.

Im Ergebnis werden die vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche, insbesondere aufgrund der oben dargelegten Kritik am methodischen Vorgehen, für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht geeignet bewertet.

## Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Cemiplimab als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder metastasiertem (NSCLC), deren Tumore PD-L1 in  $\geq 50$  % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweisen, liegen Daten aus drei unabhängig voneinander berechneten, adjustierten indirekten Vergleichen vor: auf der Seite von Cemiplimab die randomisiert kontrollierte Studie R2810-ONC-1624 und auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Pembrolizumab als Monotherapie die Studien KEYNOTE 024 bzw. KEYNOTE 042 (getrennt nach plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie). Der Brückenkomparator für die vorgelegten indirekten Vergleiche war eine „platinbasierte Kombinationschemotherapie“.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche werden für die vorliegende Bewertung insgesamt als nicht geeignet angesehen. Diesbezüglich besteht der Hauptkritikpunkt im methodischen Vorgehen, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine metaanalytische Zusammenfassung der Studien KEYNOTE 024 und 042 mit einem anschließenden indirekten Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 vorgenommen wurde. Dieses Vorgehen wird vom G-BA als nicht sachgerecht bewertet.

Des Weiteren kann die Ähnlichkeit zwischen den Studien nicht hinreichend sicher beurteilt werden. So bestehen hinsichtlich des Brückenkomparators „platinbasierten Chemotherapie“ Unterschiede bei der Auswahl und dem Anteil sowohl der eingesetzten Platinkomponente als auch des Kombinationspartners. Zudem fehlen Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie zu Folgetherapien.

In der Gesamtschau liegen somit keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung von Cemiplimab als Monotherapie. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Libtayo ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), das PD-L1 (in  $\geq 50$  % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Pembrolizumab bestimmt.

Es liegen Daten aus drei unabhängig voneinander berechneten, adjustierten indirekten Vergleichen vor: auf der Seite von Cemiplimab die randomisiert kontrollierte Studie R2810-ONC-1624 und auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Pembrolizumab als Monotherapie die Studien KEYNOTE 024 bzw. KEYNOTE 042 (getrennt nach plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie). Der Brückenkomparator für die vorgelegten indirekten Vergleiche war eine „platinbasierte Kombinationschemotherapie“.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche werden für die vorliegende Bewertung insgesamt als nicht geeignet angesehen. Diesbezüglich besteht der Hauptkritikpunkt im methodischen Vorgehen, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine metaanalytische Zusammenfassung der Studien KEYNOTE 024 und 042 mit einem anschließenden indirekten Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 vorgenommen wurde. Dieses Vorgehen wird vom G-BA als nicht sachgerecht bewertet.

Des Weiteren kann die Ähnlichkeit zwischen den Studien nicht hinreichend sicher beurteilt werden. So bestehen hinsichtlich des Brückenkomparators „platinbasierten Chemotherapie“ Unterschiede bei der Auswahl und dem Anteil sowohl der eingesetzten Platinkomponente als auch des Kombinationspartners. Zudem fehlen Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie zu Folgetherapien.

In der Gesamtschau liegen somit keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom zu ermöglichen, wird für die vorliegende Berechnung die vom Robert-Koch-Institut prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2020 von 62 380 Patientinnen und Patienten herangezogen. Diese unterscheidet sich von der vom pharmazeutischen Unternehmer prognostizierten Inzidenz für 2021 von 63 746 Patientinnen und Patienten.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei 80,3 – 82 % (50 091 – 51 152 Patientinnen und Patienten)
2. Davon befinden sich 53,6 % - 57,6 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB/IV (26 849 – 29 463 Patientinnen und Patienten)
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % - 78,5 % der Fälle durchgeführt (20 647 – 23 129 Patientinnen und Patienten)
4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation liegt bei 85,8% - 89,7%<sup>3,4</sup>. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation liegt bei 94,9 % – 98,0 %<sup>4</sup>. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ROS-Translokation liegt bei 96,3 % - 98,5 %. In der Summe beträgt die Anzahl 16 189 – 20 027 Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation, ohne ALK-Translokation und ohne ROS-Translokation.

---

<sup>3</sup> Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-86, Osimertinib (NSCLC, adjuvant), 29.09.2021

<sup>4</sup> Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-98, Cemiplimab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom), 28.10.2021

5. Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit PD-L1 hochexprimierenden Tumoren (PD-L1-Expression  $\geq$  50 % der Tumorzellen) beträgt 28,9 % (4679 - 5788 Patientinnen und Patienten).
6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 % ergeben sich 4131 - 5111 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq$  50 %

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

### **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 Libtayo (Wirkstoff: Cemiplimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. November 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cemiplimab darf nur durch in der Therapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Für die Behandlung mit Cemiplimab als Monotherapie sind die Patientinnen und Patienten basierend anhand der PD-L1-Tumorexpression auszuwählen, die mittels eines validierten Test bestätigt wurden.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Cemiplimab zur Verfügung gestellt werden:

- Informationsbroschüre für Patientinnen und Patienten
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Cemiplimab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2022).

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Die empfohlene Dosierung für Pembrolizumab in der Monotherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen. Für die Kostenberechnung werden beide Therapieschemata herangezogen.

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/ Patientin bzw. Patient /Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<u>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in <math>\geq 50</math> % der Tumorzellen exprimiert und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie</u>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7 Zyklen	1	8,1

### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<u>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in <math>\geq 50</math> % der Tumorzellen exprimiert und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie</u>					
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

### Kosten:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Cemiplimab	1 IFK	4 549,10 €	1,77 €	256,51 €	4 290,82 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Pembrolizumab	1 IFK	3 037,30 €	1,77 €	170,17 €	2 865,36 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2022

#### 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:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung 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. Bürokratiekostenermittlung**

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 6. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 16. Juli 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cemiplimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Juli 2021 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 Cemiplimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Oktober 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Dezember 2021 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 11. Januar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Dezember 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Dezember 2021 5. Januar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Januar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken