

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom,  
PD-L1-Expression  $\geq 1$  (CPS), Kombination mit Chemotherapie  
mit oder ohne Bevacizumab)

Vom 2. Februar 2023

## 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 Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	16
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>17</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>17</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>18</b>
<b>2.5</b>	<b>Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können</b> .....	<b>25</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>26</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>26</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 die 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. Februar 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 11. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Pembrolizumab u. a. in dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet „persistierendes, rezidivierendes oder metastasierendes Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1)“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. Der pharmazeutische Unternehmer erwartete für den Wirkstoff Pembrolizumab innerhalb des in § 35a Absatz 5b SGB V genannten Zeitraums für mehrere Anwendungsgebiete Zulassungserweiterungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

In seiner Sitzung am 6. Januar 2022 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des letzten

Anwendungsgebiets der vom Antrag umfassten Anwendungsgebiete, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Sämtliche Zulassungen der vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten Anwendungsgebiete wurden innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „persistierendes, rezidivierendes oder metastasierendes Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1)“ hat Pembrolizumab die Zulassungserweiterung 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) am 25. April 2022 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 6. Januar 2022 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pembrolizumab in diesem neuen Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 22. Juni 2022 erfolgten, zeitlich letzten Zulassung von Pembrolizumab in den Anwendungsgebieten zur Behandlung des „Melanoms bei Patienten ab 12 Jahren“, d.h. spätestens am 20. Juli 2022.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 18. Juli 2022 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „persistierendes, rezidivierendes oder metastasierendes Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1)“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2022 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 in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) bei Erwachsenen angezeigt.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.02.2023):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS  $\geq$  1 exprimieren; Erstlinie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

- b) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS  $\geq$  1 exprimieren; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

#### 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. Neben Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Bevacizumab, Cemiplimab, Bleomycin, Carboplatin, Cisplatin, Ifosfamid, Mitomycin und Topotecan zugelassen.

- zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommt und die Behandlung in einer palliativen Therapiesituation erfolgt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung daher nicht in Betracht.

Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.

- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse bzw. Bewertungen vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter 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 adressiert mehrere Therapielinien. Für die Erstlinientherapie von Patientinnen wie auch für Patientinnen, die bereits eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben, kommen gemäß vorliegender Evidenz verschiedene Therapieoptionen in Betracht. Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet zwischen a) erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS  $\geq 1$  exprimieren; Erstlinie und b) erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS  $\geq 1$  exprimieren; nach einer Erstlinienchemotherapie, unterschieden.

- a) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS  $\geq 1$  exprimieren; Erstlinie

Laut Leitlinien wird für die vorliegende Behandlungssituation im Rahmen einer medikamentösen Therapie mit palliativer Therapieintention eine platinhaltige Kombinationschemotherapie empfohlen.

Dabei wird primär auf Cisplatin im Rahmen einer Kombinationstherapie abgestellt. Jedoch kann Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden, insbesondere bei Cisplatinvorbehandelten oder für Cisplatin ungeeigneten Patientinnen. Zudem wird die platinfreie Therapie Paclitaxel in Kombination mit Topotecan empfohlen.

Bevacizumab sollte laut vorliegender Evidenz simultan zur palliativen Kombinationschemotherapie, bestehend aus Cis-/Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel oder Paclitaxel in Kombination mit Topotecan, verabreicht werden.

Der Wirkstoff Paclitaxel ist für die vorliegende Indikation nur über die Zulassung von Bevacizumab zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Bei dem Wirkstoff Cemiplimab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 18.11.2022). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Cemiplimab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtschau wird vom G-BA für die vorliegende Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt.

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Behandlungsoptionen vom G-BA als geeignete Komparatoren erachtet:

- Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab
- Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin ungeeignet)
- Cisplatin in Kombination mit Topotecan
- Carboplatin in Kombination mit Topotecan (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin ungeeignet)
- Paclitaxel in Kombination mit Topotecan ± Bevacizumab (nur für platinhaltige Chemotherapie ungeeignete Patientinnen)

Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie).

Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

b) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS  $\geq$  1 exprimieren; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Für die palliative Therapiesituation nach einer Erstlinienchemotherapie werden in den Leitlinien Monotherapien mit den Wirkstoffen Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan empfohlen. Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom wird zudem Pembrolizumab benannt. Daneben stellt die Best-Supportive-Care (BSC) eine Therapieoption dar.

Ausgehend vom vorliegenden Anwendungsgebiet, welches die Behandlung mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Pembrolizumab und einer Chemotherapie, mit oder ohne Bevacizumab, vorsieht, wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen im Anwendungsgebiet eine weitere antineoplastische Therapie regelhaft in Frage

kommt. Daher wird eine BSC nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Einzelne der in diesen Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe sind in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen: Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab. Die Zulassung der Wirkstoffe Ifosfamid und Topotecan ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jeweils an den Kombinationspartner Cisplatin gebunden. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Bei dem Wirkstoff Cemiplimab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 18.11.2022). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Cemiplimab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtschau wird vom G-BA für die vorliegende Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt.

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Monotherapien vom G-BA als geeignete Komparatoren erachtet:

- Nab-Paclitaxel
- Vinorelbin
- Ifosfamid
- Topotecan
- Pemetrexed
- Irinotecan
- Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom)

Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie).

Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS  $\geq$  1 exprimieren; Erstlinie
  - a1) Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab:  
Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
  - a2) Pembrolizumab in Kombination mit anderen Chemotherapien als Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab:  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS  $\geq$  1 exprimieren; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

- a) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS  $\geq$  1 exprimieren; Erstlinie
  - a1) Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab:  
  
und
  - a2) Pembrolizumab in Kombination mit anderen Chemotherapien als Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 826 vorgelegt.

Die KEYNOTE 826 ist eine noch laufende, multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab. Als Chemotherapien werden in der KEYNOTE 826 die Wirkstoffkombinationen Cisplatin und Paclitaxel oder Carboplatin und Paclitaxel eingesetzt. Die Wahl der Chemotherapie und Therapieentscheidung zur Behandlung mit oder ohne Bevacizumab erfolgte vor der Randomisierung nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüffarztes.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen eingeschlossen, die ein persistierendes, rezidivierendes oder metastasierendes Zervixkarzinom (Plattenepithelkarzinom, adenosquamöses Karzinom oder Adenokarzinom) aufwiesen, das zuvor nicht mit einer systemischen Chemotherapie behandelt wurde. Der Studieneinschluss erfolgte unabhängig von der PD-L1-Expression. Die Patientinnen durften nicht für kurativen Therapieansätze, wie z. B. eine Operation und / oder Bestrahlung, infrage kommen. Weiterhin mussten die Patientinnen einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind Patientinnen relevant, deren Tumoren PD-L1 mit  $CPS \geq 1$  exprimieren.

Insgesamt wurden 617 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab (N = 308) oder zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab (N = 309) randomisiert. Die relevante Teilpopulation mit einer Tumor-PD-L1-Expression  $CPS \geq 1$  umfasst 273 Patientinnen im Interventionsarm und 275 Patientinnen im Kontrollarm.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Merkmalen Metastasierung (gemäß International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] 2009, Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose (ja vs. nein), Entscheidung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes Bevacizumab zu verwenden (ja vs. nein) und PD-L1 Status ( $CPS < 1$  vs.  $1 \leq CPS < 10$  vs.  $CPS \geq 10$ ).

Bedingt durch die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden nur die Wirkstoffe Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab und Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab als Chemotherapie im Kontroll- als auch im Interventionsarm betrachtet. Für den Interventionsarm liegen daher keine Daten für die Kombination von Pembrolizumab mit weiteren Chemotherapie-Kombinationspartnern vor.

Pembrolizumab wurde in Zyklen von 3 Wochen angewendet. Die Behandlung mit Pembrolizumab war auf eine maximale Behandlungsdauer von 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) begrenzt, was von den Vorgaben der Fachinformation abweicht, die eine Therapie bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität vorsieht. Die Kombinationschemotherapien umfassten in beiden Studienarmen jeweils Paclitaxel und Cisplatin oder Paclitaxel und Carboplatin und wurden in Zyklen von 3 Wochen eingesetzt. Die Behandlungsdauer war auf 6 Zyklen eingeschränkt; allerdings konnte die Chemotherapie nach Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers über 6 Behandlungszyklen hinaus fortgesetzt werden, sofern die Kombinationschemotherapie toleriert wurde und ein klinischer Nutzen vorlag. Die im Rahmen der Kombinationschemotherapien eingesetzten Dosierungen betragen  $175 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche (KOF) Paclitaxel,  $50 \text{ mg/m}^2$  KOF Cisplatin und eine Area under the Curve (AUC) von 5 Carboplatin. Paclitaxel ist für die vorliegende Indikation nur über die Zulassung von Bevacizumab zugelassen. Bevacizumab wurde in einer Dosierung von  $15 \text{ mg/kg}$  gemäß Fachinformation eingesetzt.

In Bezug auf die für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation haben 15,2 % der Patientinnen eine Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und Paclitaxel und 81,2 % der Patientinnen eine Kombinationschemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel erhalten. Von den Patientinnen, die eine Kombinationschemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel erhielten, wurden mindestens 15,5 % entgegen der Empfehlung der S3-Leitlinie mit einer Kombinationschemotherapie aus Carboplatin anstelle von Cisplatin behandelt, obwohl eine medizinische Rationale gegen die Anwendung von Cisplatin nicht bestand.

Auf der Grundlage des Dossiers zur Nutzenbewertung blieb ferner unklar, ob für die 38,5 % der relevanten Teilpopulation, die keine Kombinationstherapie mit Bevacizumab erhielt, die Behandlung mit Bevacizumab grundsätzlich nicht angezeigt war. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch plausibel dargelegt, weshalb die zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes nicht angezeigt war.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität bzw. interkurrenter Erkrankungen oder bis Patientinnen maximal 35 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab bzw. 6 Behandlungszyklen mit der Chemotherapie erhalten haben.

Die derzeit noch laufende Studie wird in 151 Studienzentren in 19 Ländern durchgeführt. Primäre Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der präspezifizierten Interimsanalyse (370 PFS-Ereignissen in der relevanten Teilpopulation mit einem CPS  $\geq$  1) der Studie herangezogen (1. Datenschnitt vom 3. Mai 2021).

#### *Limitation der Studie KEYNOTE 826*

Die vorliegende Zulassung basiert auf der Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit einer Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab. Die Chemotherapie wird hierbei nicht näher präzisiert und das zugelassene Anwendungsgebiet schränkt auch nicht auf die in der Studie KEYNOTE 826 eingesetzten Chemotherapeutika Cisplatin und Paclitaxel oder Carboplatin und Paclitaxel ein<sup>2</sup>.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung die Studie KEYNOTE 826 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab und in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab untersucht wird. Weitere Chemotherapie-Kombinationspartner werden in der Studie nicht untersucht.

Hinsichtlich der Möglichkeit der Kombination mit einer anderen Chemotherapie, als die in der Studie KEYNOTE 826 angewendeten, führt die EMA im EPAR u. a. aus, dass in der Erstlinientherapie der Einsatz einer Platin-Doublette mit oder ohne Bevacizumab der Standard der Behandlung und die Platin-Paclitaxel-Doublette die weltweit am häufigsten verwendete Chemotherapie-Doublette darstellt. In Bezug auf den Wirkstoff Topotecan wird festgestellt, dass der Einsatz von Topotecan in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab im Rahmen der Erstlinientherapie eine weiter, jedoch begrenzt eingesetzte, Therapieoption darstellt und Topotecan in der Regel als Monotherapie in der Zwei- oder Drittlinientherapie zur Anwendung kommt.

Im Weiteren wird im EPAR beschrieben, dass es bezüglich der Wirksamkeit als unwahrscheinlich erscheint, dass sich der zusätzliche Nutzen von Pembrolizumab ändert, wenn Pembrolizumab zu einem anderen Regime hinzugefügt wird, das bei einer bestimmten Krankheit/Situation als wirksam gilt. Zusammenfassend wird im EPAR festgestellt, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die allgemeine Verwendung „in Kombination mit Chemotherapie“ als positiv angesehen werden kann.

---

<sup>2</sup> [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0117-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0117-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den klinischen Stellungnehmern ebenfalls dargelegt, dass es sich bei der in der Studie verwendeten Chemotherapiekombinationen Cisplatin/Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab um den Behandlungsstandard im Anwendungsgebiet handelt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde für die Nutzenbewertung allein für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab und in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab Daten vorgelegt. Die Formulierung des Anwendungsgebiets „in Kombination mit Chemotherapie“ schließt jedoch nicht aus, dass Pembrolizumab in Kombination weiteren Chemotherapieoptionen angewendet werden kann. Neben dem vom pharmazeutischen Unternehmer in der Studie angewendeten Platin-Paclitaxel-basierten Chemotherapieregimen werden in den Leitlinien weitere Topotecan-basierte Chemotherapieregime empfohlen.

Im Unterschied zur Fragestellung der Zulassung, bei der das Nutzen-Risiko-Verhältnis bewertet wird, ist für die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beurteilen, inwieweit in Bezug auf die vorliegenden patientenrelevanten therapeutischen Effekte eine Extrapolation auf weitere Chemotherapie-Kombinationspartner vorgenommen werden könnte.

Aus dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren liegen keine entsprechend aussagekräftigen Daten und auch keine Erkenntnisse nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Kenntnisse vor, die mit hinreichender Sicherheit annehmen lassen könnten, dass die vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten therapeutischen Effekte auf weitere Chemotherapie-Kombinationspartner übertragbar seien.

Dies führt in der vorliegenden Bewertung des G-BA im Ergebnis zu entsprechend unterschiedlichen Aussagen zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zum einen für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab, und zum anderen für Pembrolizumab in Kombination mit anderen Chemotherapien als Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab.

b) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS  $\geq$  1 exprimieren; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

a) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS  $\geq$  1 exprimieren; Erstlinie

a1) Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab:

### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab im Vergleich zum Kontrollarm.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Der Endpunkt PFS ist in der Studie KEYNOTE 826 operationalisiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wird mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee erhoben.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

#### *Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24)*

Die Symptomatik der Patientinnen wird in der Studie KEYNOTE 826 mittels des EORTC QLQ-C30 und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-CX24 erhoben. Im Dossier für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq$  15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor.

Für die EORTC-Fragebögen sind nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer entsprechende Responderanalysen zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber dem Ausgangswert nachgereicht. Diese werden der Bewertung zugrunde gelegt.

Für die Symptome Dyspnoe und periphere Neuropathien liegen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab im Vergleich zum Kontrollarm vor.

#### *Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor, die der Bewertung zugrunde gelegt werden.

Es zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab im Vergleich zum Kontrollarm.

Insgesamt wird für die Endpunktkategorie Morbidität auf der Grundlage eines Vorteils im Gesundheitszustand und Nachteilen in den Symptomen Dyspnoe und periphere Neuropathien kein überwiegender Vor- oder Nachteil festgestellt.

#### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie KEYNOTE 826 mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-CX24 erhoben.

Zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor.

Für die EORTC-Fragebögen sind nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer entsprechende Responderanalysen zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber dem Ausgangswert nachgereicht. Diese werden der Bewertung zugrunde gelegt.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Skala „sexueller Genuss“ des EORTC QLQ-CX24 liegen keine verwertbaren Daten aufgrund von einem zu hohen Anteil an fehlenden Werten zu Studienbeginn vor.

#### Nebenwirkungen

##### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Bei nahezu allen Patientinnen traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

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

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### *Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE (Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente) zeigt ein sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab.

### *Spezifische UE*

Für die spezifischen UE immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UE, CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab ein Nachteil bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 1$ ) bei Erwachsenen liegen Ergebnisse der Studie KEYNOTE 826 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In der noch laufenden Studie wird Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab verglichen.

Im Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Für die Endpunktkategorie Morbidität lässt sich kein überwiegender Vorteil oder Nachteil feststellen. Es zeigen sich für die Intervention Nachteile in den Symptomen Dyspnoe und periphere Neuropathien (erhoben mit EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) und ein Vorteil im Gesundheitszustand (erhoben mit EQ-5D VAS).

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mit EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor, womit sich für die Lebensqualität insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen lässt.

Bezüglich der Nebenwirkungen zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab ein Nachteil bei den Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen vor.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der deutliche Vorteil im Gesamtüberleben den Nachteil bei den Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen überwiegt. Es liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens vor.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ) bei Erwachsenen einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie.

Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt.

Unsicherheiten ergeben sich in Hinblick auf den leitliniengerechten Einsatz von Carboplatin in der Studie KEYNOTE 826. Demnach haben in der relevanten Teilpopulation mit  $CPS \geq 1$  81,2 % der Patientinnen eine Kombinationschemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel erhalten. Von diesen Patientinnen wurden mindestens 15,5 % entgegen der Empfehlung der S3-Leitlinie mit einer Kombinationschemotherapie aus Carboplatin anstelle von Cisplatin behandelt, obwohl keine medizinische Rationale gegen die Anwendung von Cisplatin bestand.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

#### a2) Pembrolizumab in Kombination mit anderen Chemotherapien als Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

#### b) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit $CPS \geq 1$ exprimieren; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

#### 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 in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) bei Erwachsenen angezeigt.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS  $\geq$  1 exprimieren; Erstlinie
- b) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS  $\geq$  1 exprimieren; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

##### Patientengruppe a)

Da für die Bewertung allein Daten aus der Studie KEYNOTE 826 für Pembrolizumab + Cisplatin + Paclitaxel  $\pm$  Bevacizumab und Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel  $\pm$  Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Paclitaxel  $\pm$  Bevacizumab und Placebo + Carboplatin + Paclitaxel  $\pm$  Bevacizumab vorliegen, jedoch nicht in Kombination mit einer anderen Chemotherapie, werden diesbezüglich getrennte Aussagen zum Zusatznutzen vorgenommen:

- a1) Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ bestimmt.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein Vorteil für die Patientinnen im Interventionsarm, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine für die Bewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Bezüglich der Nebenwirkungen zeigt sich für Patientinnen im Interventionsarm ein Nachteil bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen vor.

In der Gesamtbetrachtung überwiegt der deutliche Vorteil im Gesamtüberleben den Nachteil bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Die Datengrundlage ist mit gewissen Unsicherheiten behaftet, welche jedoch nicht als derart hoch beurteilt werden, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit gerechtfertigt wäre.

Im Ergebnis wird für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

a2) Pembrolizumab in Kombination mit anderen Chemotherapien als Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Patientengruppe b)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und 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 vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patientinnen ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Diese ergeben sich vor allem aus einer nicht ausreichenden Berücksichtigung von Progressionsereignissen, insbesondere für die Berechnung der Untergrenze, und einem zu niedrig angesetzten Anteilswert für die Patientinnen nach einer Erstlinienchemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt.

Die Anzahl der Patientinnen, für die nach einer Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, ist unterschätzt.

## **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: 16. Dezember 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Zervixkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2023).

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.

Das dargestellte Therapieschema entspricht dem in der Zulassungsstudie des betrachteten Anwendungsgebietes verwendeten Schema. Die entsprechenden Dosierungsangaben wurden Modul 3 des Nutzenbewertungsdossiers und der Fachinformation, Abschnitt 5.1, des pharmazeutischen Unternehmers entnommen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 68,7 kg)<sup>3</sup>. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,76 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

Für die Berechnung der AUC-Dosierungsangaben von Carboplatin wurden zusätzlich das mittlere Alter von Frauen in Deutschland von 44,5 Jahren<sup>4</sup>, ein Geschlechterfaktor von Frauen von 0,85<sup>5</sup> und eine mittlere Serumkreatininkonzentration von 0,75 mg/dl<sup>6</sup> zugrunde gelegt.

### Chemotherapie-Komponente in der Kombination mit Pembrolizumab

Die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie schränkt bezüglich der Chemotherapie-Komponente nicht ein. Diesbezüglich erläuternde Ausführungen sind in dem Bewertungsbericht (EPAR) der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) dargelegt.<sup>7</sup>

Somit kann eine Vielzahl an unterschiedlichen Chemotherapien und Behandlungsregimen in Bezug auf die Chemotherapie-Komponente in Betracht kommen. Daher werden die Therapiekosten für „Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als der in der Zulassungsstudie genannten“ als nicht bestimmbar angegeben.

### Behandlungsdauer:

---

<sup>3</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

<sup>4</sup> Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2022, <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.htm>

<sup>5</sup> Carboplatin AUC Calculator, <https://www.thecalculator.co/health/Carboplatin-AUC-Calculator-631.html>

<sup>6</sup> DocCheck Medical Services GmbH. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin. 2022, <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin#>

<sup>7</sup> [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0117-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0117-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<b>Patientenpopulation a) + b)</b>				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x alle 42 Tage	8,7	1	8,7
in Kombination mit				
Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab				
Cisplatin	1 x in einem 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x in einem 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Bevacizumab	1 x in einem 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab				
Carboplatin	1 x in einem 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x in einem 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Bevacizumab	1 x in einem 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
einer anderen als die in der Zulassungsstudie genannten Chemotherapie				
andere Chemotherapie	nicht bestimmbar			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<b>Patientenpopulation a)</b>				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>8</sup>				
- Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab				
Cisplatin	1 x in einem 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

<sup>8</sup> Es werden nur für die Wirkstoffkombinationen Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab, Cisplatin + Topotecan, Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab sowie Paclitaxel + Topotecan + Bevacizumab Kosten dargestellt. Neben diesen stellen auch die Wirkstoffkombinationen Cisplatin + Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel, Carboplatin + Topotecan und Paclitaxel + Topotecan geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Diese Wirkstoffkombinationen sind in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittelkombination keine Kosten dargestellt werden.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/Jahr
Paclitaxel	1 x in einem 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Bevacizumab	1 x in einem 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
- Cisplatin + Topotecan				
Cisplatin	1 x in einem 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Topotecan	3 x an Tag 1, 2 und 3 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
- Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab				
Carboplatin	1 x in einem 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x in einem 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Bevacizumab	1 x in einem 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
- Paclitaxel + Topotecan + Bevacizumab				
Paclitaxel	1 x in einem 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Topotecan	3 x an Tag 1, 2 und 3 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
Bevacizumab	1 x in einem 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<b>Patientenpopulation b)</b>				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>9</sup>				

### Verbrauch:

<sup>9</sup> Für die vorliegende Nutzenbewertung stellen im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe die Monotherapien mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan, Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) einen geeigneten Komparator dar. Da diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet (als Monotherapie) nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<b>Patientenpopulation a) + b)</b>					
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
in Kombination mit					
Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab					
Cisplatin	50 mg/m <sup>2</sup> = 88 mg	88 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 308 mg	308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg
Bevacizumab	15 mg/kg KG	1 030,5 mg	2 x 400 mg + 3 x 100 mg	17,4	34,8 x 400 mg + 52,2 x 100 mg
Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab					
Carboplatin	AUC 5 = 641,4 mg	641,4 mg	1 + 600 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg +
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 308 mg	308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg
Bevacizumab	15 mg/kg KG	1 030,5 mg	2 x 400 mg + 3 x 100 mg	17,4	34,8 x 400 mg + 52,2 x 100 mg
eine andere als die in der Zulassungsstudie genannte Chemotherapie					
andere Chemotherapie	nicht bestimmbar				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<b>Patientenpopulation a)</b>					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>8</sup>					
- Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab					
Cisplatin	50 mg/m <sup>2</sup> = 88 mg	88 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 308 mg	308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg
Bevacizumab	15 mg/kg KG	1 030,5 mg	2 x 400 mg + 3 x 100 mg	17,4	34,8 x 400 mg + 52,2 x 100 mg
- Cisplatin + Topotecan					
Cisplatin	50 mg/m <sup>2</sup> = 88 mg	88 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Topotecan	0,75 mg/m <sup>2</sup> = 1,32 mg	1,32 mg	1 x 2 mg	52,2	52,2 x 2 mg
- Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab					
Carboplatin	AUC 5 = 641,4 mg	641,4 mg	1 + 600 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 17,4 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 308 mg	308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg
Bevacizumab	15 mg/kg KG	1 030,5 mg	2 x 400 mg + 3 x 100 mg	17,4	34,8 x 400 mg + 52,2 x 100 mg
- Paclitaxel + Topotecan + Bevacizumab					
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 308 mg	308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg
Topotecan	0,75 mg/m <sup>2</sup> = 1,32 mg	1,32 mg	1 x 2 mg	52,2	52,2 x 2 mg
Bevacizumab	15 mg/kg KG	1 030,5 mg	2 x 400 mg + 3 x 100 mg	17,4	34,8 x 400 mg + 52,2 x 100 mg
<b>Patientenpopulation b)</b>					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>9</sup>					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe				

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,79 €	1,77 €	285,60 €	2 687,42 €
Kombinationspartner:					
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1 553,30 €	1,77 €	146,43 €	1 405,10 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	396,98 €	1,77 €	36,61 €	358,60 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,81 €	1,77 €	13,74 €	285,30 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,63 €	1,77 €	1,11 €	31,75 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,55 €	1,77 €	3,10 €	71,68 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,12 €	1,77 €	3,93 €	88,42 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	847,45 €	1,77 €	39,68 €	806,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) Therapie nach ärztlicher Maßgabe					
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1 553,30 €	1,77 €	146,43 €	1 405,10 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	396,98 €	1,77 €	36,61 €	358,60 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,81 €	1,77 €	13,74 €	285,30 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,63 €	1,77 €	1,11 €	31,75 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,55 €	1,77 €	3,10 €	71,68 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,12 €	1,77 €	3,93 €	88,42 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	847,45 €	1,77 €	39,68 €	806,00 €
Topotecan 2 mg	1 IFK	160,96 €	1,77 €	7,10 €	152,09 €
Patientenpopulation b) Therapie nach ärztlicher Maßgabe					
Nicht zutreffend					
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Tab: 15. Januar 2023

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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Kombinationspartner) und 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 werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrierung/Diurese							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 1000 ml INF	34,68 €	1,73	1,08 €	31,87 €	17,4	166,36 € - 256,74 €
	10 x 500 ml INF	23,12 €	1,16	1,89 €	20,07 €		
Paclitaxel							
Dexamethason 20 mg <sup>10</sup>	50 TAB	118,85 €	1,77 €	0,00 €	117,08 €	17,4	40,74 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	23,67 €	1,77 €	5,81 €	16,09 €	17,4	111,99 €
Cimetidin 300 mg i.v.	10 IFK x 200 mg	19,77 €	1,77 €	0,40 €	17,60 €	17,4	61,25 €

<sup>10</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/Patientin bzw. Patient/Jahr
Abkürzung: ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; TAB = Tabletten							

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2023

### 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 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € 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.

## **2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

### 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 7. Dezember 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. April 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 18. Juli 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Abs. 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. Juli 2022 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 28. Oktober 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 19. Dezember 2022 statt.

Mit Schreiben vom 21. Dezember 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. Januar 2023 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	13. Dezember 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2022 21. Dezember	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	3. Januar 2023 17. Januar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken