

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: Adenokarzinom
des Magens oder des gastroösophagealen
Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 1 , HER2+, Erstlinie,
Kombination mit Trastuzumab und Fluoropyrimidin- und
Platin-basierter Chemotherapie)

Vom 20. Juni 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	12
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	14
2.4	Therapiekosten	14
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	20
3.	Bürokratiekostenermittlung	23
4.	Verfahrensablauf	23

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 15.08.2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 23. Mai 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Pembrolizumab in dem Anwendungsgebiet „zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs“ 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. Juli 2023 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. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten letzten Anwendungsgebietes „zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms“ wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs“ 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 23. August 2023 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 6. Juli 2023 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pembrolizumab in diesem neuen Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 11. Dezember 2023 erfolgten, zeitlich letzten Zulassung von Pembrolizumab in dem Anwendungsgebiet „zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms“, sowie 6 Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt, d.h. spätestens am 20. März 2024.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. Dezember 2023 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 zur Wirkstoffkombination Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie mit dem Anwendungsgebiet „zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 1 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:

1 Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.06.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie:

- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin
oder
- Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Cisplatin

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind neben Pembrolizumab Arzneimittel mit den Wirkstoffen Capecitabin, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, 5-Fluorouracil, Folinsäure, Mitomycin, Tegafur/Gimeracil/Oteracil und Trastuzumab zugelassen.
Cisplatin ist über die Wirkstoffe Capecitabin, S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil), Docetaxel und Trastuzumab als Kombinationstherapie zugelassen. Oxaliplatin ist über den Wirkstoff Capecitabin als Kombinationstherapie zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Strahlentherapie in Betracht. Patientinnen und Patienten, für welche die Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patientinnen und Patienten ausgegangen, für die in der Regel eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Tegafur/Gimeracil/Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie 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.

Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie und Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) vor.

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.

Gemäß aktuellen Leitlinien und schriftlicher Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie ist für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs der HER2-Status entscheidend.

Bei HER2-positiven Patientinnen und Patienten soll laut deutscher S3-Leitlinie sowie internationalen Leitlinien im Rahmen einer palliativen Erstlinienbehandlung eine Cisplatin-/ Fluoropyrimidin-basierte Therapie um Trastuzumab ergänzt werden. Diese Empfehlung leitet sich im Wesentlichen aus den Resultaten der ToGA-Studie ab. Die Ergebnisse dieser randomisierten Phase-III-Studie zeigten, dass der Zusatz von Trastuzumab zur Chemotherapie bestehend aus Capecitabin plus Cisplatin oder 5-Fluorouracil plus Cisplatin bei Patientinnen und Patienten mit positivem HER2-Status eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bewirkte.

Die ToGA-Studie führte zur Zulassung von Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin oder 5-Fluorouracil und Cisplatin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die Wirkstoffe Capecitabin und 5-Fluorouracil sind zusätzlich für das fortgeschrittene Magenkarzinom zugelassen.

Laut den schriftlichen und mündlichen Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften besteht die Basis in der systemischen Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom aus einer Chemotherapie-Doublette aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und einem Platin-Analogon (Cisplatin oder Oxaliplatin). In der schriftlichen Stellungnahme des Stellungnahmeverfahrens wurde ausgeführt, dass bei der Wahl der Systemtherapie für Adenokarzinome des oberen Gastrointestinaltraktes die Lokalisation gastroösophagealer Übergang oder Magen keine entscheidende Rolle spiele. Die Wirkstoffe Oxaliplatin und Cisplatin seien hinsichtlich der Wirksamkeit mindestens als gleichwertig zu betrachten. Oxaliplatin zeige im Vergleich zu Cisplatin ein insgesamt besseres Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil. Vorteile von Oxaliplatin seien eine geringere Rate und Schwere von Übelkeit und Erbrechen und eine weniger ausgeprägte

Beeinträchtigung der Nierenfunktion und des Gehörs, was zur Folge habe, dass Oxaliplatin in der Versorgung bevorzugt eingesetzt werde.

Die gemäß der schriftlichen Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie und im Stellungnahmeverfahren genannten Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapien umfassen somit sowohl zugelassene als auch für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassene Arzneimittel – hier: Oxaliplatin. Der Wirkstoff Oxaliplatin ist in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab nicht zugelassen. In den vorliegenden nationalen und internationalen Leitlinien wird primär die zugelassene Kombinationstherapie aus Trastuzumab, Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin empfohlen und damit auf Cisplatin als Platin-Komponente in dieser Kombinationstherapie abgestellt. Aus Sicht des G-BA lässt sich auf Basis der vorliegenden Evidenz insgesamt nicht ableiten, dass Oxaliplatin gegenüber Cisplatin anhand belastbarer Daten und entsprechenden Therapieempfehlungen in den Leitlinien regelhaft vorzuziehen wäre.

Somit lässt sich nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen, gemäß § 6 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit nicht vor.

In der Gesamtbetrachtung bestimmt der G-BA Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin oder Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

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:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich die Bewertung von Pembrolizumab als Kombinationstherapie mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$) infolge einer Anwendungsgebietserweiterung.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Pembrolizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Phase-III-Studie KEYNOTE 811 vorgelegt.

Die KEYNOTE 811 ist eine seit 2018 laufende, doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie mit Placebo in Kombination mit Trastuzumab und einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie. Als fluoropyrimidin- und platinbasiertes Chemotherapie-Regime wurden in der globalen Kohorte der Studie 5-Fluorouracil + Cisplatin (FP) oder Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) eingesetzt. In der japanischen Kohorte wurde eine Kombination aus S-1 (Fixkombination aus Tegafur, Gimeracil und Oteracil) und Oxaliplatin verabreicht.

Die Studie wird in 160 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, und Nord- und Südamerika durchgeführt.

In die für die Nutzenbewertung relevante globale Kohorte der Studie wurden insgesamt 698 Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Der Anteil der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die PD-L1 exprimierende Tumoren mit einem $CPS \geq 1$ aufweisen, beträgt 298 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 296 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit dem für die Nutzenbewertung relevanten Behandlungsschema Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin behandelt werden, beträgt 47 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 43 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Für die Studie KEYNOTE 811 liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt 14.07.2020: geplante Interimsanalyse nach mindestens 8,5 Monaten Beobachtungszeit nach Randomisierung von 260 Patientinnen und Patienten
- 2. Datenschnitt 25.05.2022: geplante Interimsanalyse nach mindestens 542 Ereignissen im Endpunkt PFS ca. 9 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten
- 3. Datenschnitt 29.03.2023: geplante Interimsanalyse nach mindestens 606 Ereignissen im Endpunkt PFS nach mindestens 18 Monaten nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten

Die finale Analyse der Studie ist nach ca. 551 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben und mindestens 28 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten geplant.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Datenschnittes vom 29.03.2023 herangezogen.

Zur relevanten Teilpopulation und zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Analysen zu einer Teilpopulation der Studie KEYNOTE 811 vor, deren Patientinnen und Patienten einen CPS ≥ 1 aufweisen und mit dem Chemotherapie-Regime FP oder CAPOX behandelt werden. Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die zugelassenen Chemotherapien Trastuzumab in Kombination mit FP und Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin. Das in der Studie eingesetzte Chemotherapie-Regime CAPOX ist nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Im Modul 4 des Dossiers liegen keine spezifischen Auswertungen zu der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation mit dem Behandlungs-Schema FP vor. Die Angaben zur für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation liegen im Dossier im Rahmen von Subgruppenanalysen vor, da es sich bei dem gewähltem Chemotherapie-Regime (FP vs. CAPOX) um ein präspezifiziertes Subgruppenmerkmal handelt.

Für die Beschreibung der Patientencharakteristika für die relevante Teilpopulation werden in der Nutzenbewertung näherungsweise alle Studienteilnehmenden betrachtet, die das Chemotherapie-Schema FP bekommen haben, unabhängig vom PD-L1-Status. Dabei hatten fast alle Patientinnen und Patienten eine metastasierende Erkrankung (94 % im Interventionsarm vs. 98 % im Vergleichsarm).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist in der Studie KEYNOTE 811 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22)

Die Krankheitssymptomatik wird in der Studie KEYNOTE 811 mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Magenkarzinom-spezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-STO22 erhoben.

Der EORTC QLQ-STO22-Fragebogen wird in der vorliegenden Situation sowohl für die Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom als auch für die Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs als hinreichend valide betrachtet, auch wenn der Fragebogen primär für das Magenkarzinom entwickelt wurde.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte einschließlich der Rücklaufzahlen der Fragebögen nur für die von ihm betrachtete Patientenpopulation mit einem CPS ≥ 1 unabhängig vom Chemotherapie-Regime vor. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation entspricht ca. 15 % dieser Population, somit sind die vorhandenen Angaben zu den Rücklaufquoten der

Fragebögen für die relevante Teilpopulation nicht aussagekräftig und es ist keine Einschätzung zum Anteil fehlender Werte möglich. Die Daten werden daher als nicht verwertbar angesehen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ereigniszeitanalysen zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte einschließlich der Rücklaufzahlen der Fragebögen nur für die von ihm betrachtete Patientenpopulation mit einem CPS ≥ 1 unabhängig vom Chemotherapie-Regime vor. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation entspricht ca. 15 % dieser Population, somit sind die vorhandenen Angaben zu den Rücklaufquoten der Fragebögen für die relevante Teilpopulation nicht aussagekräftig und es ist keine Einschätzung zum Anteil fehlender Werte möglich. Die Daten werden daher als nicht verwertbar angesehen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie KEYNOTE 811 mittels der Funktionsskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte einschließlich der Rücklaufzahlen der Fragebögen nur für die von ihm betrachtete Patientenpopulation mit einem CPS ≥ 1 unabhängig vom Chemotherapie-Regime vor. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation entspricht ca. 15 % dieser Population, somit sind die vorhandenen Angaben zu den Rücklaufquoten der Fragebögen für die relevante Teilpopulation nicht aussagekräftig und es ist keine Einschätzung zum Anteil fehlender Werte möglich. Die Daten werden daher als nicht verwertbar angesehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmenden traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE Auswertungen für die relevante Teilpopulation in Form von Subgruppenanalysen vor. Anhand der Angaben ist jedoch unklar, ob es sich um Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten oder Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente handelt. Für die Nutzenbewertung werden Auswertungen zu der Zeit bis zum Abbruch von mindestens einer Wirkstoffkomponente als erforderlich angesehen. Die Daten werden somit als nicht verwertbar erachtet.

Spezifische UE

Herzerkrankungen (schwere UE), Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE

Für die Endpunkte Herzerkrankungen (schwere UE), immunvermittelte SUE sowie für immunvermittelte schwere UEs liegen für die relevante Teilpopulation keine Auswertungen vor. Dies resultiert daraus, dass die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation den Subgruppenanalysen des pharmazeutischen Unternehmers entnommen wurden.

Vor dem Hintergrund, dass immunvermittelte UE bei der Anwendung von PD-1-Inhibitoren zu erwarten sind, werden potentiell negative Effekte zu Endpunkten der immunvermittelten UE somit nicht identifiziert.

Weitere spezifischen UE

Eine Auswahl gegebenenfalls weiterer spezifischer UE war nicht möglich, da die Daten zu Ereigniszeitanalysen nach PT und SOC für die relevante Teilpopulation unvollständig sind. Dies resultiert daraus, dass die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation den Subgruppenanalysen des pharmazeutischen Unternehmers entnommen wurden.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin hinsichtlich der SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Dabei liegen allerdings keine oder keine verwertbaren Ergebnisse zu Auswertungen für die relevante Teilpopulation zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE, Herzerkrankungen (schwere UE), Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE und weiteren spezifischen UE vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) liegen Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 811 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Für die Nutzenbewertung wird eine Teilpopulation der noch laufenden Studie herangezogen, in der Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin verglichen wird.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie mit dem krebsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und dem Magenkarzinom-spezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-STO22 erhoben. Zudem wurde der Gesundheitszustand über die EQ-5D VAS erfasst. Die jeweiligen Auswertungen sind aufgrund unbekannter Rücklaufquoten in Bezug auf die relevante Teilpopulation jedoch nicht verwertbar.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Die diesbezüglichen Auswertungen sind jedoch ebenfalls aufgrund unbekannter Rücklaufquoten in Bezug auf die relevante Teilpopulation nicht verwertbar.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab, 5-Fluorouracil und

Cisplatin hinsichtlich der SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Dabei liegen allerdings keine verwertbaren Ergebnisse für die relevante Teilpopulation zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE, Herzerkrankungen (schwere UE), Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE und weiteren spezifischen UE vor.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten zeigt sich für das Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegen keine bewertbaren Daten zur Beurteilung der Morbidität (Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand) und der Lebensqualität vor. Bei den Nebenwirkungen lässt sich für die Gesamtraten der Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) weder ein Vor- noch Nachteil ableiten. Für weitere Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor.

Im Ergebnis stellt der G-BA somit fest, dass für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Keytruda ist in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) angezeigt.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA zwei Kombinationstherapien als alternative Vergleichstherapien bestimmt: Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin oder Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin.

Die Bewertung basiert auf der Studie KEYNOTE 811, in der bei der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation das Therapie-Regime Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin mit Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin verglichen wird. Es liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. Die diesbezüglichen Auswertungen sind aufgrund unbekannter Rücklaufquoten in Bezug auf die relevante Teilpopulation nicht verwertbar.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin hinsichtlich der SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Dabei liegen allerdings keine verwertbaren Ergebnisse für die relevante

Teilpopulation zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE, Herzerkrankungen (schwere UE), Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE und weiteren spezifischen UE vor.

Im Ergebnis stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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 Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Nivolumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 19. Mai 2022) unter Berücksichtigung der Mittelwerte der Anteilsspannen zum HER2-Status, der Anteilswerte der PD-L1-exprimierenden Tumoren mit $CPS \geq 1$ des pharmazeutischen Unternehmers und des aktuellen Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten.

Für die Anzahl der deutschen Patientinnen und Patienten mit Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) wird die prognostizierte Inzidenz des Magenkarzinoms inklusive GEJ (Diagnosecode C16 gemäß ICD-10) für 2021 (14 211 Patientinnen und Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Karzinom des Magens oder des GEJ mit Adenokarzinom liegt bei 90 % bis 95 % (12 790 bis 13 500 Patientinnen und Patienten).
 - 2a. Davon haben 5453 – 5756 Patientinnen und Patienten ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Magens.
 - 2b. Davon haben 2302 – 2430 Patientinnen und Patienten ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des GEJ.
 - 3a. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich dabei in einer palliativen Erstlinientherapie befinden, beträgt 13 % bis 57,5 % (709 bis 3 310 Patientinnen und Patienten).
 - 3b. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich dabei in einer palliativen Erstlinientherapie befinden, beträgt 7,7 % bis 59,3 % (177 bis 1 441 Patientinnen und Patienten).
 - 4a. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die einen HER2-positiven Status aufweisen, beträgt 17,5 % (124 bis 579 Patientinnen und Patienten).
 - 4b. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die einen HER2-positiven Status aufweisen, beträgt 26 % (46 bis 375 Patientinnen und Patienten).
 - 5a. Die Anteilswerte der PD-L1-exprimierenden Tumoren mit $CPS \geq 1$ liegen zwischen 44,9 % bis 85,4 % (56 bis 495 Patientinnen und Patienten).
 - 5b. Die Anteilswerte der PD-L1-exprimierenden Tumoren mit $CPS \geq 1$ liegen zwischen 49,4 % bis 84,5 % (23 bis 317 Patientinnen und Patienten).
 - 6a. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 87,2 % ergeben sich 49 bis 431 Patientinnen und Patienten. 56 bis 799

- 6b. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 87,2 % ergeben sich 20 bis 276 Patientinnen und Patienten.

In der Summe der Teilschritte 6a und 6b ergeben sich 68 bis 707 Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) in Erstlinientherapie.

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 Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Juni 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/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 und Patienten mit Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie 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 und Patienten 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: 1. Juni 2024).

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie

Behandlungsdauer:

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.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
	<i>oder</i>			
	1 x pro 42-Tage Zyklus	8,7	1	8,7
Trastuzumab	1 x pro 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87
Cisplatin	1 x pro 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin</i>				
Trastuzumab	1 x pro 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x täglich an Tag 1-14 eines 21-Tage Zyklus	17,4	14	243,6
Cisplatin	1 x pro 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin</i>				
Trastuzumab	1 x pro 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cisplatin	1 x pro 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)².

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					
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	<i>oder</i>				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Trastuzumab	Zyklus 1: 8 mg kg/KG = 621,6 mg	621,6 mg	1 x 420 mg + 1 x 150 mg + 1 x 60 mg	1	1 x 420 mg + 1 x 150 mg + 1 x 60 mg

2 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	ab Zyklus 2: 6 mg kg/KG = 466,2 mg	466,2 mg	1 x 420 mg + 1 x 60 mg	16,4	16,4 x 420 mg + 16,4 x 60 mg
5-Fluorouracil	800 mg/m ² = 1 528 mg	1 528 mg	1 x 2 500 mg	87	87 x 2 500 mg
Cisplatin	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin</i>					
Trastuzumab	Zyklus 1: 8 mg kg/KG = 621,6 mg	621,6 mg	1 x 420 mg + 1 x 150 mg + 1 x 60 mg	1	1 x 420 mg + 1 x 150 mg + 1 x 60 mg
	ab Zyklus 2: 6 mg kg/KG = 466,2 mg	466,2 mg	1 x 420 mg + 1 x 60 mg	16,4	16,4 x 420 mg + 16,4 x 60 mg
Capecitabin	1 000 mg /m ² = 1 800 mg	3 600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1 461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
Cisplatin	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
<i>Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin</i>					
Trastuzumab	Zyklus 1: 8 mg kg/KG	621,6 mg	1 x 420 mg +	1	1 x 420 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	= 621,6 mg		1 x 150 mg + 1 x 60 mg		1 x 150 mg + 1 x 60 mg
	ab Zyklus 2: 6 mg kg/KG = 466,2 mg	466,2 mg	1 x 420 mg + 1 x 60 mg	16,4	16,4 x 420 mg + 16,4 x 60 mg
5-Fluorouracil	800 mg/m ² = 1 528 mg	1 528 mg	1 x 2 500 mg	87	87 x 2 500 mg
Cisplatin	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaugabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	1 IFK	2 974,82 €	2,00 €	166,60 €	2 806,22 €
Trastuzumab 60 mg	1 PIK	325,56 €	2,00 €	17,40 €	306,16 €

Bezeichnung Therapie	der	Packungs- größe	Kosten (Apothekena bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Trastuzumab 150 mg		1 PIK	798,23 €	2,00 €	43,57 €	752,66 €
Trastuzumab 420 mg		1 PIK	2 216,22 €	2,00 €	123,28 €	2 090,94 €
5-Fluorouracil 2 500 mg ³		1 ILL	23,60 €	2,00 €	0,97 €	20,63 €
Cisplatin 10 mg		1 IFK	17,53 €	2,00 €	0,30 €	15,23 €
Cisplatin 50 mg		1 IFK	47,71 €	2,00 €	1,73 €	43,98 €
Cisplatin 100 mg		1 IFK	76,59 €	2,00 €	3,10 €	71,49 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Trastuzumab 60 mg		1 PIK	325,56 €	2,00 €	17,40 €	306,16 €
Trastuzumab 150 mg		1 IFK	798,23 €	2,00 €	43,57 €	752,66 €
Trastuzumab 420 mg		1 IFK	2 216,22 €	2,00 €	123,28 €	2 090,94 €
5-Fluorouracil 2 500 mg ³		1 ILO	23,60 €	2,00 €	0,97 €	20,63 €
Capecitabin 150 mg ³		120 FTA	54,15 €	2,00 €	3,39 €	48,76 €
Capecitabin 500 mg ³		120 FTA	151,84 €	2,00 €	11,11 €	138,73 €
Cisplatin 10 mg		1 IFK	17,53 €	2,00 €	0,30 €	15,23 €
Cisplatin 50 mg		1 IFK	47,71 €	2,00 €	1,73 €	43,98 €
Cisplatin 100 mg		1 IFK	76,59 €	2,00 €	3,10 €	71,49 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILL = Injektions- /Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates						

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2024

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.

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

3 Festbetrag
3 Festbetrag

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 folgenden 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 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA 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.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines

erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Pembrolizumab (Keytruda); Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: März 2024

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 8. November 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Oktober 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 29. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Januar 2024 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 26. März 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Mai 2024 statt.

Mit Schreiben vom 8. Mai 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 31. Mai 2024 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 11. Juni 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. November 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung,

		Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. Mai 2024 5. Juni 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken