

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: nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, adjuvante Therapie, nach vorheriger
Chemotherapie)

Vom 17. Oktober 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
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	17
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel 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. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 14. Juli 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Pembrolizumab in dem Anwendungsgebiet „Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms in den Tumorstadien IB (T2 ≥ 4 cm), II oder IIIA nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

In seiner Sitzung am 17. August 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 weiteren Anwendungsgebietes des vom Antrag umfassten Anwendungsgebietes, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a

Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Am 12. Oktober 2023 hat Pembrolizumab die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen“ erhalten. Die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet „Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen“ erfolgte am 25.03.2024. Beide Zulassungserweiterungen werden als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 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, Satz 7) eingestuft.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. April 2024 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 Anwendungsgebiet

„Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen“

eingereicht.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt.

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.10.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten

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. Neben Pembrolizumab sind im zu betrachtenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Atezolizumab, Cisplatin, Osimertinib und Vinorelbin zugelassen.
- zu 2. Für Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC kann im Einzelfall nach einer adjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie eine Strahlentherapie folgen. Diese wird aber nicht regelhaft angewendet. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G-BA daher davon aus, dass eine Strahlentherapie nur im Einzelfall für wenige Patientinnen und Patienten infrage kommt und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.
- zu 3. Im zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen zwei Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
 - Atezolizumab (Beschluss vom 5. Januar 2023)
 - Osimertinib (Beschluss vom 16. Dezember 2021)
- 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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Für die adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC gibt es die zugelassenen Wirkstoffe Atezolizumab und Osimertinib.

Diese Wirkstoffe werden auch in den Leitlinien für Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC in den Stadien II oder IIIA nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie benannt.

Demnach kann entsprechend der S3-Leitlinienempfehlung für Patientinnen und Patienten, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion Osimertinib im Anschluss an eine adjuvante Chemotherapie eingesetzt werden.

In der Nutzenbewertung von Osimertinib wurde für Patientinnen und Patienten nach vorheriger Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet waren, gegenüber „Beobachtendem Abwarten“ ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 16.12.2021). Der Beschluss war bis zum 1. Juli 2024 befristet. Der Wirkstoff Osimertinib befindet sich derzeit im erneuten Nutzenbewertungsverfahren.

Der Wirkstoff Atezolizumab stellt eine weitere Behandlungsoption in der adjuvanten Therapie des NSCLC dar. Atezolizumab als Monotherapie ist nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und bei denen kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC vorliegt, zugelassen.

Entsprechend der S3-Leitlinie sollte Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) und R0-Resektion nach adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.

Auch in ihrer schriftlichen Äußerung empfehlen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die AkdÄ Atezolizumab (bei einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und Ausschluss einer EGFR- oder ALK-Alteration, bei vollständiger Resektion nach adjuvanter Chemotherapie) bzw. Osimertinib (bei EGFR-Mutation del19 oder L858R, bei vollständiger Resektion nach adjuvanter Chemotherapie).

In der Nutzenbewertung von Atezolizumab wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber „Beobachtendem Abwarten“ festgestellt (Beschluss vom 5. Januar 2023). Der Beschluss war bis zum 1. Oktober 2024 befristet. Der Wirkstoff Atezolizumab befindet sich derzeit im erneuten Nutzenbewertungsverfahren.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Evidenz zu Osimertinib und Atezolizumab und insbesondere unter Berücksichtigung, dass sowohl für Atezolizumab als auch Osimertinib weitere klinische Daten bewertet werden, ist der Stellenwert dieser Wirkstoffe nicht abschließend beurteilbar.

Für Patientinnen und Patienten, die keine Mutation im EGF-Rezeptor oder eine PD-L1-Expression $< 50\%$ haben, besteht keine Empfehlung für eine weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse adjuvante Behandlung.

In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapiesituation, wonach die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten, hat der G-BA „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IB ($T \geq 4\text{cm}$) bis IIIA nach der 8. Auflage UICC/AJCC² bestimmt.

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 Union for International Cancer Control / American Joint Committee of Cancer

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse einer Teilpopulation der im November 2015 begonnenen Studie KEYNOTE 091 vorgelegt.

Die KEYNOTE 091 ist eine noch laufende, multizentrische, dreifach verblindete, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Placebo. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit pathologisch bestätigtem NSCLC und hohem Rezidivrisiko, definiert als Stadium IB (T2a \geq 4 cm) bis IIIA (Klassifikation nach der 7. Auflage der UICC/AJCC), nach vollständiger Tumoresektion (R0-Resektion) und unabhängig von der histologischen Klassifikation eingeschlossen. Diese durften innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung keine Evidenz für die Erkrankung zeigen. Patientinnen und Patienten wurden unabhängig ihres PD-L1-Status eingeschlossen.

Insgesamt wurden 1177 Patientinnen und Patienten 1:1 entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 590) oder Placebo (N = 587) randomisiert zugeteilt. Die Zulassung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet beschränkt sich auf Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer daher die Ergebnisse für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter Chemotherapie vor. Diese Teilpopulation umfasst 506 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm und 504 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Der durchgeführte Placebo-Vergleich in der Studie KEYNOTE 091 entspricht für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation hinreichend einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Die Studie wird in 206 Studienzentren in Australien, Asien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt.

Der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vom 24.01.2023 zugrunde gelegt.

Der Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie KEYNOTE 091 erfolgte auf Basis der 7. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC. Ausgehend von der aktuellen Stadieneinteilung der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC ergeben sich gegenüber der 7. Auflage zum Teil Änderungen in den Stadieneinteilungen. Laut den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten in der bewertungsrelevanten Teilpopulation, die nach aktueller 8. Klassifikation Tumore im Stadium IIIB aufweisen, bei 5,62 %.

Limitationen der Studie KEYNOTE 091

In der Studie KEYNOTE 091 betrug die Zeit zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie für 18 % der Patientinnen und Patienten mehr als 60 Tage. Laut Leitlinienempfehlung³ sollte die adjuvante Chemotherapie nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen. Auf Grundlage der vorliegenden Daten bleibt unklar, ob ein verzögerter Beginn der adjuvanten Chemotherapie (> 60 Tage) Einfluss auf die beobachteten Effekte hat.

Angaben zum Anteil von Magnetresonanztomografie (MRT) und/oder Computertomografie (CT)-Untersuchungen des Schädels zum Ausschluss einer zerebralen Metastasierung liegen nicht vor.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie KEYNOTE 091 wurde das Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Es zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Anhand der Angaben für die Gesamtpopulation der Studie zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation ist insbesondere auffällig, dass im Vergleichsarm verhältnismäßig wenige der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben und der Anteil an Checkpoint-Inhibitoren als Folgetherapie gering war. Die Folgetherapie mit Checkpoint-Inhibitoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium stellt den derzeitigen Therapiestandard dar. Insgesamt ergibt sich eine Unsicherheit in Bezug auf die eingesetzten Folgetherapien.

Morbidität

Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft der Endpunkte zu Rezidiven davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Rezidive sowohl mit dem Endpunkt Rezidivrate als auch mit dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:

- Todesfall jeglicher Ursache
- Lokoregionäres Rezidiv
- Fernmetastasen

³ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 3.0 [online]. 2024 [Zugriff: 25.09.2024]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>

- Lokoregionäres Rezidiv und Fernmetastasen
- neue Malignität
- nicht krankheitsfrei zu Studienbeginn

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung mit Einschränkungen geeignet, ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden. So ist anzumerken, dass Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn nicht krankheitsfrei waren, laut Studienprotokoll nicht hätten eingeschlossen werden dürfen. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten beträgt jedoch < 1 % und bleibt daher ohne Konsequenz.

Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten sowohl für die Ereignisrate als auch für die zeitabhängige Auswertung vor.

Bezüglich der Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive ist anzumerken, dass zum vorgelegten 3. Datenschnitt vom Januar 2023 (finaler Datenschnitt zum Endpunkt Rezidive) der Studie KEYNOTE 091 nur ein begrenzter Beobachtungszeitraum mit einer medianen Beobachtungsdauer von etwa 35 Monaten vorlag. Um aussagekräftigere Daten zur Nachhaltigkeit der Vermeidung von Rezidiven zu erhalten, die den Risikozeitraum abdecken, wäre ein längerer Beobachtungszeitraum notwendig gewesen.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)

Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wird in der Studie KEYNOTE 091 mit dem EORTC QLQ-C30 und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-LC13 erhoben.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Im EORTC QLQ-C30 zeigt sich für den Endpunkt Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-LC13 zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für alle erhobenen Endpunkte.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

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

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität für Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten ein Vorteil bei dem Endpunkt Rezidive.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der Studie KEYNOTE 091 mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt ergibt sich damit hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pembrolizumab.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse gesamt

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

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Spezifische UE

Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE (CTCAE ≥ 3)

Für die Endpunkte Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Endokrine Erkrankungen (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)

Für die spezifischen UEs Endokrine Erkrankungen (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) liegt im Detail jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten vor.

Zusammenfassend lässt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für Pembrolizumab ein bedeutsamer Nachteil aufgrund von negativen Effekten bei SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile für Pembrolizumab vor.

Gesamtbewertung

Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, basiert auf Ergebnissen der Studie KEYNOTE 091 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter Chemotherapie in den Stadien IB (T2a ≥ 4 cm) bis IIIA (nach UICC 7. Auflage) vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der nach Abschluss der Studienmedikation eingesetzten Folgetherapien.

Aus den Ergebnissen zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ 5D-VAS) lässt sich für Pembrolizumab weder ein Vorteil noch ein Nachteil im Vergleich zu beobachtendem Abwarten ableiten.

Hinsichtlich der Ergebnisse zu Rezidiven, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, wird ein Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Aus den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ergibt sich ein bedeutsamer Nachteil für Pembrolizumab. Dem liegen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (UE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE zugrunde. Im Detail liegen bei den spezifischen UE Nachteile von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil im Endpunkt Rezidive bedeutsame Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber.

Im Ergebnis wird für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, kein Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

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 als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA beobachtendes Abwarten bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, dreifach verblindete Phase-III-Studie KEYNOTE 091 für den Vergleich von Pembrolizumab gegenüber Placebo vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der Folgetherapien.

Aus den Ergebnissen zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ableiten.

In Anbetracht des vorliegenden kurativen Therapieansatzes stellt die Vermeidung von Rezidiven ein bedeutendes Therapieziel dar. Die vorgelegten Ergebnisse zu den Endpunkten Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Für die Nebenwirkungen ergibt sich ein bedeutsamer Nachteil für Pembrolizumab aufgrund von statistisch signifikanten Unterschieden zuungunsten von Pembrolizumab bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (UE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Im Detail liegen bei den spezifischen UE Nachteile von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil im Endpunkt Rezidive bedeutsame Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber.

Im Ergebnis wird für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, kein Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

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).

Dem Beschluss werden als Grundlage größtenteils die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die vorgelegten Angaben zu den Patientenzahlen sind jedoch unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe dafür sind der Mehrfachabzug von Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Therapie und ein unterschätzter Anteil für Patientinnen und Patienten mit adjuvanter platinbasierter

Chemotherapie. Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu ermöglichen, werden für die vorliegende Berechnung die relevanten Herleitungsschritte der Beschlüsse zu Atezolizumab (Beschluss vom 05.01.2023)⁴ und zu Pembrolizumab (Beschluss vom 17.10.2024)⁵ berücksichtigt.

Für die Inzidenz des Lungenkarzinoms wird die vom pharmazeutischen Unternehmer für das Jahr 2024 prognostizierte Anzahl von 60 076 Patientinnen und Patienten herangezogen.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 bis 83,6 % (44 216 bis 50 224).
2. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC wird hinsichtlich der Stadien IIA (1,87 %), IIB (6,88 %) bis IIIA (11,31 %) gemäß UICC 8. Auflage unterteilt⁶. Es wird davon ausgegangen, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten im Stadium IB (T= 4) nach UICC 8 nur eine geringe Anzahl ausmachen und werden daher nicht berücksichtigt. Somit ergibt sich eine Spanne von 8 870 bis 10 075.
3. Der Anteil der Patientinnen und Patienten nach Tumorresektion liegt im Stadium IIA bei 69,35 % (573 bis 651), im Stadium IIB bei 66,98 % (2 038 bis 2 314) und im Stadium IIIA bei 49,1 % (2 456 bis 2 790). Davon erhalten im Stadium IIA 98,34 % (564 bis 641), im Stadium IIB 98,34 % (2 004 bis 2 276) und im Stadium IIIA 91,79 % (2 255 bis 2 561) eine vollständige Resektion (4 822 bis 5 478)⁶.
4. Eine adjuvante Chemotherapie erhalten 63,1 % bis 66,2 % der resezierten Patientinnen und Patienten (3 043 bis 3 626).
5. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 % ergeben sich 2 687 bis 3 202 Patientinnen und Patienten.

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. September 2024):

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

⁴ Nutzenbewertungsverfahren D-828 Atezolizumab; www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/849/

⁵ Nutzenbewertungsverfahren D-1058 Pembrolizumab; www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1082/

⁶ Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2023 - Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren (Auditjahr 2022 / Kennzahlenjahr 2021). 2023

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde 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: 15. September 2024).

Die beiden laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen von Pembrolizumab mit entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen werden in der Kostendarstellung aufgeführt.

Die maximale Behandlungsdauer für die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab ist in der Fachinformation mit einem Jahr angegeben, kann aber patientenindividuell kürzer sein. Vor diesem Hintergrund werden daher nur die abgeschlossenen Zyklen im Behandlungsjahr betrachtet.

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.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

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					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17	34 x 100 mg
	Oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8	32 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

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 nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 743,07 €	2,00 €	153,37 €	2 587,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 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 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 die 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 Unternehmen. 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 nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

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: August 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 23. Mai 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. November 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Am 19. April 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 1 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. April 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 30. Juli 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 9. September 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Oktober 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2023	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. September 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17.09.2024; 30.09.2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Oktober 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken