

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 (Änderung Anwendungsgebiet: Karzinom des
Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-
Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und
Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie)

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

Vom 20. Juni 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	5
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation	5
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	6
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	15
2.4	Therapiekosten	16
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	28

3.	Bürokratiekostenermittlung	31
4.	Verfahrensablauf	31

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. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Der Wirkstoff Pembrolizumab hat am 24. Juni 2021 die Zulassung für das neue Anwendungsgebiet „KEYTRUDA ist in Kombination mit einer Platin - und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2 -negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) angezeigt“ erhalten. Im Rahmen der Zulassungserweiterung vom 23. November 2023 zu dem vorliegend zu bewertenden neuen Anwendungsgebiet „Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression \geq 1, HER2-, Erstlinie, Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie“ wurde die Fachinformation für Pembrolizumab u. a. dahingehend geändert, dass die Angaben im Abschnitt 4.1. zur Indikation „Ösophaguskarzinom“ mit Bezug auf das „HER2-negative Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs“ gestrichen und in das Anwendungsgebiet mit der Überschrift „Adenokarzinom des Magens oder des

gastroösophagealen Übergangs (gastroesophageal junction, GEJ)“ verschoben wurden.^[1] Die Feststellungen des Nutzenbewertungsbeschlusses vom 5. Mai 2022 ([Beschluss \(g-ba.de\)](#)) zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1- Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie) zur Teilpopulation b1) „Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 10); Erstlinientherapie“ werden mit dem vorliegenden Beschluss vom 20. Juni 2024 für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) aktualisiert bzw. bzgl. der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 10 ergänzt. Dieser Zusammenhang wird in den Angaben zu dem Wirkstoff Pembrolizumab zum Anwendungsgebiet „Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1- Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie“ mittels Fußnote klargestellt.

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-negativen 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-negativen 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. November 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

[1] https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0117-epar-assessment-report-variation_en.pdf

biliären Karzinoms“, sowie 6 Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt, d.h. spätestens am 23. Februar 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 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 in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen 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

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie

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

- Cisplatin + Capecitabin
oder
- Oxaliplatin + Capecitabin
oder
- Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)
oder
- Cisplatin + 5-Fluorouracil (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)
oder
- Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)
oder
- Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin
oder
- Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil
oder
- Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin
oder
- Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil
oder
- Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (Combined Positive Score [CPS] \geq 5))
oder
- 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)

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 Nivolumab zugelassen.

Cisplatin ist über die Wirkstoffe Capecitabin, S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) und Docetaxel 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
 - Pembrolizumab: Beschluss vom 5. Mai 2022
 - Nivolumab: Beschluss vom 19. Mai 2022
- 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.

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.

Für die vorliegende Therapiesituation werden in den Leitlinien verschiedene Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Kombinationschemotherapien genannt. Demnach wird eine Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapie empfohlen. Bezogen auf die Platin-Komponente wird hierbei konkret auf Cisplatin und Oxaliplatin abgestellt. In Hinblick auf die Fluoropyrimidin-Komponente werden 5-Fluorouracil, Capecitabin und S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) genannt. Weiterhin wird bei Tumoren mit erhöhtem PD-L1 Combined Positive Score (CPS) der Einsatz der Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab oder Pembrolizumab zusammen mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Kombination jeweils entsprechend ihrer Zulassung empfohlen.

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. Demnach stellt bei HER2-negativen Patientinnen und Patienten die Chemotherapie-Doublette aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und einem Platinanalogon (Cisplatin oder Oxaliplatin) die Basis in der systemischen Erstlinientherapie dar, wobei die Lokalisation gastroösophagealer Übergang oder Magen keine entscheidende Rolle spiele. Die Wirkstoffe Oxaliplatin und Cisplatin seien hinsichtlich der Wirksamkeit mindestens als gleichwertig zu betrachten, wobei Oxaliplatin aufgrund seines besseren Sicherheits- und Nebenwirkungsprofils mehrheitlich eingesetzt werde. Bei PD-L1-positiven Tumoren bilde die Hinzunahme eines Immuncheckpoint-Inhibitors den derzeitigen Standard in der Erstlinientherapie.

Mit Beschluss vom 19. Mai 2022 wurde in der Nutzenbewertung für Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS] ≥ 5) exprimieren, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) festgestellt.

Bei der vorliegenden Zulassungsweiterung von Pembrolizumab wurde in der Fachinformation von Pembrolizumab die Indikation des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs aus dem Anwendungsgebiet „Ösophaguskarzinom“ in das zu bewertende Anwendungsgebiet „Adenokarzinom des Magens oder des GEJ“ verschoben². Infolgedessen ist Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie auch unter rein formellen Gesichtspunkten nicht als eine zugelassene Therapieoption im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zu berücksichtigen.

Die in Leitlinien und von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften genannten Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapien umfassen sowohl zugelassene als auch für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassene Arzneimittel. Aus der vorliegenden Evidenz 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), um ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit nicht vor.

Insgesamt bestimmt der G-BA daher die zugelassenen Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapien sowie Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die

2 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0117-epar-assessment-report-variation_en.pdf

alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

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 einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien Keynote 062, Keynote 590 und Keynote 859 vorgelegt und diese aufgrund der Ähnlichkeit der betrachteten Patientenpopulation mit CPS \geq 1, Intervention und des Studiendesigns zusätzlich als IPD-Metaanalyse aufbereitet.

Beschreibung der Studie Keynote 062

KEYNOTE 062 ist eine abgeschlossene, multizentrische randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Pembrolizumab in Monotherapie gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-FU, und gegenüber Placebo in Kombination mit dieser Chemotherapie. Die beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme waren doppelt verblindet, der unverblindete Studienarm, die Pembrolizumab-Monotherapie, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

In die Studie wurden Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit negativem HER2-Status, ermittelt nach lokalen Standards, eingeschlossen, deren Tumore Programmed cell death ligand-1 (PD-L1)-positiv mit Combined Positive Score (CPS) \geq 1 sein mussten.

Insgesamt wurden 257 Patientinnen und Patienten in den für die Nutzenbewertung relevanten Interventionsarm mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-FU, und 250 in den Vergleichsarm mit Placebo in Kombination mit dieser Chemotherapie randomisiert, wobei der Interventionsarm im Dossier infolge eines nachträglichen Ausschlusses nur 255 Patientinnen und Patienten umfasst.

Für die Studie KEYNOTE 062 liegen 5 Datenschnitte vor – drei präspezifizierte Interimsanalysen zum Gesamtüberleben, wobei der präspezifizierte 3. Datenschnitt vom 26.03.2019 den finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben bildet, sowie der 4. Datenschnitt als nicht

präspezifizierter Langzeit-Follow-Up vom 19.04.2021 und der 5. Datenschnitt vom 06.06.2022 zum Studienende. Im Dossier wurden Ergebnisse zum nicht präspezifizierten 4. Datenschnitt vom 19.04.2021 vorgelegt.

Da der 4. Datenschnitt zum Langzeit-Follow-Up nicht präspezifiziert war, wurden diese Ergebnisse nicht herangezogen und stattdessen der 3. Datenschnitt vom 26.03.2019 der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

Unter der Annahme, dass von den im Dossier vorgelegten 505 Patientinnen und Patienten alle mit Cisplatin + 5-FU behandelten 191 Patientinnen und Patienten ein Magenkarzinom aufwiesen, wäre mit 38 % (191 von 505 Patientinnen und Patienten) ein potenziell relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten nicht entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt worden. Daher kann die Subgruppe der Patientinnen und Patienten, die Cisplatin + 5-FU erhalten haben, nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten, die Cisplatin + Capecitabin erhalten haben, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie sowohl für das Adenokarzinom des Magens als auch des GEJ umgesetzt. Daher wird der Nutzenbewertung eine näherungsweise herangezogene Teilpopulation aus der Subgruppe der mit Cisplatin + Capecitabin Behandelten mit 159 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 155 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zugrunde gelegt.

Beschreibung der Studie Keynote 859

KEYNOTE 859 ist eine doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin gegenüber Placebo in Kombination mit dieser Chemotherapie.

In die Studie wurden Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit negativem HER2-Status, ermittelt nach lokalen Standards, eingeschlossen, bei denen die PD-L1-Expression der Tumore bekannt sein musste, wobei eine positive PD-L1-Expression im Studienprotokoll als $CPS \geq 1$ definiert war.

Insgesamt wurden 790 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin, und 789 in den Vergleichsarm mit Placebo in Kombination mit dieser Chemotherapie randomisiert.

Es wurden 2 Datenschnitte durchgeführt – eine präspezifizierte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben vom 03.10.2022 sowie ein 2. Datenschnitt als nicht präspezifizierter Langzeit-Follow-Up vom 22.08.2023. Im Dossier wurden Ergebnisse zum nicht präspezifizierten 2. Datenschnitt vom 22.08.2023 vorgelegt.

Da der 2. Datenschnitt zum Langzeit-Follow-Up nicht präspezifiziert war, wurden diese Ergebnisse nicht herangezogen und stattdessen der 1. Datenschnitt vom 03.10.2022 der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

Die im Dossier vorgelegte ist die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation und umfasst Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren mit einem $CPS \geq 1$, von denen 618 in den Interventionsarm und 617 in den Vergleichsarm fallen.

Unter der Annahme, dass die im Dossier vorgelegte Teilpopulation auch Patientinnen und Patienten umfasst, die ein Magenkarzinom aufwiesen und mit Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, ergibt sich ein Anteil von bis zu 13 % der Patientinnen und Patienten, die nicht

entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt worden sind. Da nicht davon auszugehen ist, dass der Einbezug bis zu 13 % der Patientinnen und Patienten mit nicht sachgerechter Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse hat, kann für die Nutzenbewertung näherungsweise die im Dossier vorgelegte Teilpopulation herangezogen werden.

Zur Studie Keynote 590

Zu dieser Studie liegen im Dossier ausschließlich Daten zu einem nicht präspezifizierten Datenschnitt vor. Daher werden die Daten aus dieser Studie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Da der Anteil der Teilpopulation aus dieser Studie an den metaanalytisch zusammengefassten näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen von KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859 weniger als 5 % beträgt, ist das Fehlen dieser Studiendaten für die Bewertung des Zusatznutzens vernachlässigbar.

Zusammenfassend werden der Nutzenbewertung metaanalytisch zusammengefasste Daten mit näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen zu präspezifizierten Datenschnitten aus den Studien Keynote 062 und Keynote 859 zur Endpunktkategorie Mortalität im Vergleich zu einer Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-Fluorouracil oder Oxaliplatin + Capecitabin, zugrunde gelegt. Dabei wird aus der Studie KEYNOTE 062 ausschließlich die Subgruppe der mit Cisplatin + Capecitabin Behandelten betrachtet und die im Dossier vorgelegte Teilpopulation aus KEYNOTE 590 nicht berücksichtigt.

Zur Vorlage von nicht präspezifizierten Datenschnitten

Zum Nachweis des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer zu den Studien Keynote 062, Keynote 590 und Keynote 859 und der darauf basierenden Metaanalyse ausschließlich Daten zu nicht präspezifizierten Datenschnitten aus Langzeit-Follow-Ups mit der Begründung zugrunde, dass aufgrund des längeren Beobachtungszeitraums im Vergleich zum präspezifizierten Datenschnitt von einem Informationsgewinn auszugehen sei. Die Ergebnisse zu präspezifizierten Datenschnitten entsprechend der Modulvorlagen hat der pharmazeutische Unternehmer weder in Modul 4 des Dossiers noch nachträglich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens - in Kenntnis der entsprechenden Kritik aus der Dossierbewertung des IQWiG und entsprechenden Nachfragen in der mündlichen Anhörung - aufbereitet. Infolgedessen fehlen somit für die vorliegende Bewertung für die präspezifizierten Datenschnitte vom pharmazeutischen Unternehmer aufbereitete Daten für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, die mit Hinblick auf die sachgerechte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch nur für Teilpopulationen geeignet sind. Diesbezüglich liegen ausschließlich zum Endpunkt Gesamtüberleben grundsätzlich geeignete Daten vor, die den Anforderungen an die Nachweise zum Zusatznutzen genügen.

Bewertung:

In der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien Keynote 859 und Keynote 062 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil in der Überlebenszeit für eine Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + 5-Fluorouracil oder Cisplatin + Capecitabin oder Oxaliplatin + Capecitabin. Dabei zeigen die Ergebnisse zur Studie Keynote 859 einen Unterschied im Median von 1,6 Monaten auf, während zur Studie KEYNOTE 062 keine Angaben zur Überlebenszeit im Median vorlagen. Unter Berücksichtigung der Effektschätzer zu den Einzelstudien und dem der metaanalytischen Zusammenfassung lässt sich auf

Endpunktebene eine relevante Verbesserung feststellen, für die sich im Ausmaß ein geringer, jedoch ein darüberhinausgehender Vorteil nicht sicher ableiten lässt.

Insgesamt sind die für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgelegten Daten zu den präspezifizierten Datenschnitten jeweils unvollständig und bieten daher keine geeignete Datenbasis zur Durchführung einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung: Für die aus der Subgruppenanalyse der mit Cisplatin + Capecitabin behandelten Personen stammende, näherungsweise herangezogene Teilpopulation der Studie KEYNOTE 062 liegen für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen insgesamt keine Daten zum präspezifizierten Datenschnitt vor. Aus der Studie KEYNOTE 859 liegen für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation zwar Daten zum präspezifizierten Datenschnitt vor. Diese sind jedoch unvollständig, weil nicht für alle Skalen der eingesetzten EORTC-Instrumente Ergebnisse dargestellt sind. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen lagen aus der Studie KEYNOTE 859 für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation keine Ergebnisse zu einem präspezifizierten Datenschnitt vor. Das alleinige Heranziehen der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 859 für die näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen beider Studien kommt somit nicht in Betracht.

Im Ergebnis werden die vorgelegten Daten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen als nicht bewertbar erachtet, da wesentliche Anforderungen an die Nachweise zum Zusatznutzen als nicht erfüllt zu betrachten sind und diese Datengrundlage insgesamt eine sachgerechte Bewertung nicht ermöglicht.

Unter Berücksichtigung des nur geringen Vorteils im Endpunkt Gesamtüberleben kann unter anderem auch keine Abwägung gegenüber den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgenommen werden. In der Gesamtbetrachtung lässt sich daher ein Zusatznutzen nicht mit der erforderlichen Sicherheit ableiten.

Im Ergebnis wird daher vom G-BA festgestellt, dass für Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren mit 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 einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) angezeigt.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA verschiedene Platin-haltige Kombinationschemotherapien sowie der Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie bestimmt.

Für die Bewertung liegen Ergebnisse der Studien Keynote 062, Keynote 590 und Keynote 859, auch metaanalytisch zusammengefasst, in der Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie gegenüber einer Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + 5-Fluorouracil oder Cisplatin + Capecitabin oder Oxaliplatin + Capecitabin, verglichen wird.

In der vorliegenden Bewertung wurden die Daten für eine relevante, näherungsweise geeignete Teilpopulation aus den metaanalytisch zusammengefassten Studien Keynote 062 und Keynote 859 zu präspezifizierten Datenschnitten berücksichtigt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Überlebenszeit für eine Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + 5-Fluorouracil oder Cisplatin + Capecitabin oder Oxaliplatin + Capecitabin. Unter Berücksichtigung der Effektschätzer zu den Einzelstudien und dem der metaanalytischen Zusammenfassung lässt sich auf Endpunktebene eine relevante Verbesserung feststellen, für die sich im Ausmaß ein geringer, jedoch ein darüberhinausgehender Vorteil nicht sicher ableiten lässt.

Die vorgelegten Daten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen werden als nicht bewertbar erachtet, da wesentliche Anforderungen an die Nachweise zum Zusatznutzen als nicht erfüllt zu betrachten sind und diese Datengrundlage insgesamt eine sachgerechte Bewertung nicht ermöglicht.

Somit kann unter anderem auch keine Abwägung des nur geringen Vorteils im Endpunkt Gesamtüberleben gegenüber den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgenommen werden. In der Gesamtbetrachtung lässt sich daher ein Zusatznutzen nicht mit der erforderlichen Sicherheit ableiten.

Im Ergebnis wird daher vom G-BA festgestellt, dass für Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren mit CPS ≥ 1 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 ≥ 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-negativen Status aufweisen, beträgt 82,5 % (585 bis 2 731 Patientinnen und Patienten).
- 4b. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die einen HER2-negativen Status aufweisen, beträgt 74 % (131 bis 1 066 Patientinnen und Patienten).
- 5a. Die Anteilswerte der PD-L1-exprimierenden Tumoren mit CPS \geq 1 liegen zwischen 44,9 % bis 76,2 % (263 bis 2081 Patientinnen und Patienten).
- 5b. Die Anteilswerte der PD-L1-exprimierenden Tumoren mit CPS \geq 1 liegen zwischen 49,4 % bis 85,9 % (65 bis 916 Patientinnen und Patienten).
- 6a. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 87,2 % ergeben sich 229 bis 1814 Patientinnen und Patienten. 56 bis 799
- 6b. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 87,2 % ergeben sich 56 bis 799 Patientinnen und Patienten.

In der Summe der Teilschritte 6a und 6b ergeben sich 285 bis 2613 Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen 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: 6. Mai 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).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie

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 Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)</i>				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Cisplatin	Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
5-FU	Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin</i>				
Pembrolizumab	21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Oxaliplatin	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x an Tag 1 – 14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Cisplatin in Kombination mit Capecitabin</i>				
Cisplatin	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x an Tag 1 - 14 eines 21-Tage Zyklus	17,4	14	243,6
<i>Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin</i>				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x an Tag 1 - 14 eines 21-Tage Zyklus	17,4	14	243,6
<i>Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)</i>				
Cisplatin	1 x pro 28-Tage-Zyklus für 6 Zyklen	6,0	1	6,0
S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)	2 x an Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
<i>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>				
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU	1 x an Tag 1 - 5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87,0
<i>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU	1 x an Tag 1 - 5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87,0
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin</i>				
Epirubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x täglich pro 21-Tage Zyklus	17,4	21	365 ³
<i>Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)</i>				
Epirubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU	1 x täglich pro 21-Tage Zyklus	17,4	21	365 ³
<i>Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin</i>				
Epirubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4

3 Da auf das Jahr gesehen eine maximale Behandlungsdauer von 365 Tagen angenommen wird, wird die rechnerische Zahl von 365,4 Tagen abgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Capecitabin	2 x täglich pro 21-Tage Zyklus	17,4	21	365 ³
<i>Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>				
Epirubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU	1 x täglich pro 21-Tage Zyklus	17,4	21	365 ³
<i>Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>				
Docetaxel	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU	1 x an Tag 1 – 5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87,0
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX-4) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>				
Nivolumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
5-FU	1 x an Tag 1 und 2 eines 14-Tage Zyklus	26,1	2	52,2
Folinsäure	1 x an Tag 1 und 2 eines 14-Tage Zyklus	26,1	2	52,2
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin (mod. FOLFOX-6)</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
<i>(nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>				
Nivolumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
5-FU	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
<i>Nivolumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (XELOX) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>				
Nivolumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x an Tag 1 - 14 eines 21-Tage Zyklus	17,4	14	243,6
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 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)⁴.

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.

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

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie

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 Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Cisplatin	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	87,0	87,0 x 100 mg + 87,0 x 50 mg + 87,0 x 10 mg
5-FU	800 mg/m ² = 1528 mg	1528 mg	1 x 2 500 mg	87,0	87,0 x 2500 mg
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Oxaliplatin	130 mg/m ² = 248,3 mg	248,3 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
Capecitabin	1000 mg/m ² = 1800 mg	3600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Cisplatin in Kombination mit Capecitabin</i>					
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
Capecitabin	1000 mg/m ² = 1800 mg	3600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
<i>Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin</i>					
Oxaliplatin	130 mg/m ² = 248,3 mg	248,3 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
Capecitabin	1000 mg/m ² = 1800 mg	3600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)</i>					
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	6,0	6,0 x 100 mg + 6,0 x 50 mg
S-1 (Tegafur/ Gimeracil/ Oteracil)	25 mg/m ² = 50 mg	2 x 50 mg = 100 mg	4 x 15 mg + 2 x 20 mg	273,0	1092 x 15 mg + 546 x 20 mg
<i>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>					
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
5-FU	800 mg/m ² = 1528,0 mg	1528,0 mg	1 x 2500 mg	87,0	87,0 x 2500 mg
<i>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>					
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
5-FU	800 mg/m ² = 1528,0 mg	1528,0 mg	1 x 2 500 mg	87,0	87,0 x 2500 mg
Folinsäure	400 mg/m ² = 764,0 mg	764,0 mg	1 x 800 mg	17,4	17,4 x 800 mg
<i>Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin</i>					
Epirubicin	50 mg/m ² = 95,5 mg	95,5 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Cisplatin	60 mg/m ² = 114,6 mg	114,6 mg	1 x 100 mg + 2 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 34,8 x 10 mg
Capecitabin	625 mg/m ² = 1193,8 mg	2387,5 mg	4 x 500 mg + 4 x 150 mg	365	1460 x 500 mg + 1460 x 150 mg
<i>Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)</i>					
Epirubicin	50 mg/m ² = 95,5 mg	95,5 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Cisplatin	60 mg/m ² = 114,6 mg	114,6 mg	1 x 100 mg + 2 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 34,8 x 10 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
5-FU	200 mg/m ² = 382,0 mg	382,0 mg	1 x 500 mg	365	365 x 500 mg
<i>Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin</i>					
Epirubicin	50 mg/m ² = 95,5 mg	95,5 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Oxaliplatin	130 mg/m ² = 248,3 mg	248,3 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
Capecitabin	625 mg/m ² = 1193,8 mg	2387,5 mg	4 x 500 mg + 4 x 150 mg	365	1460 x 500 mg + 1460 x 150 mg
<i>Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>					
Epirubicin	50 mg/m ² = 95,5 mg	95,5 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Oxaliplatin	130 mg/m ² = 248,3 mg	248,3 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
5-FU	200 mg/m ² = 382,0 mg	382,0 mg	1 x 500 mg	365	365 x 500 mg
<i>Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>					
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 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
5-FU	750 mg/m ² = 1432,5 mg	1432,5 mg	1 x 2 500 mg	87,0	87,0 x 2 500 mg
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX-4) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
5-FU	400 mg/m ² = 764,0 mg	764,0 mg	1 x 1000 mg	52,2	52,2 x 1000 mg
	600 mg/m ² = 1146,0 mg	1146,0 mg	1 x 2500 mg		52,2 x 2500 mg
Folinsäure	200 mg/m ²	382,0 mg	1 x 400 mg	52,2	52,2 x 400 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	= 382,0 mg				
Oxaliplatin	85 mg/m ² = 162,4 mg	162,4 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin (mod. FOLFOX-6) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
5-FU	400 mg/m ² = 764,0 mg	764,0 mg	1 x 1000 mg	26,1	26,1 x 1000 mg
	2400 mg/m ² = 4584,0 mg	4584,0 mg	1 x 5000 mg		26,1 x 2500 mg
Folinsäure	400 mg/m ² = 764,0 mg	764,0 mg	1 x 800 mg	26,1	26,1 x 800 mg
Oxaliplatin	85 mg/m ² = 162,4 mg	162,4 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
<i>Nivolumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (XELOX) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	17,4	52,2 x 120 mg
Capecitabin	1000 mg/m ² = 1800 mg	3600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
Oxaliplatin	130 mg/m ² = 248,3 mg	248,3 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 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:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 200mg	4 IFK	2 974,82 €	2,00 €	166,60 €	2 806,22 €
Capecitabin ⁵ 500 mg	120 FTA	151,84 €	2,00 €	11,11 €	138,73 €
Capecitabin ⁵ 150 mg	120 FTA	54,15 €	2,00 €	3,39 €	48,76 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	2,00 €	3,10 €	71,49 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	2,00 €	1,73 €	43,98 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,53 €	2,00 €	0,30 €	15,23 €
5-Fluorouracil ⁵ 2500 mg	1 ILO	23,60 €	2,00 €	0,97 €	20,63 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	396,85 €	2,00 €	18,30 €	376,55 €
Oxaliplatin 50 mg	1 IFK	107,06 €	2,00 €	4,54 €	100,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Calciumfolinat 400 mg	1 ILO	165,51 €	2,00 €	12,20 €	151,31 €
Calciumfolinat 800 mg	1 ILO	304,65 €	2,00 €	23,20 €	279,45 €
Capecitabin ⁵ 500 mg	120 FTA	151,84 €	2,00 €	11,11 €	138,73 €
Capecitabin ⁵ 150 mg	120 FTA	54,15 €	2,00 €	3,39 €	48,76 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	2,00 €	3,10 €	71,49 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	2,00 €	1,73 €	43,98 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,53 €	2,00 €	0,30 €	15,23 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	2,00 €	23,94 €	489,84 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
5-Fluorouracil ⁵ 5000 mg	1 ILO	34,02 €	2,00 €	1,80 €	30,22 €
5-Fluorouracil ⁵ 2500 mg	1 ILO	23,60 €	2,00 €	0,97 €	20,63 €
5-Fluorouracil ⁵ 1000 mg	1 ILL	16,67 €	2,00 €	0,42 €	14,25 €
5-Fluorouracil ⁵ 500 mg	1 ILL	14,16 €	2,00 €	0,22 €	11,94 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,96 €	2,00 €	85,05 €	1 459,91 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	396,85 €	2,00 €	18,30 €	376,55 €
Oxaliplatin 50 mg	1 IFK	107,06 €	2,00 €	4,54 €	100,52 €
S-1 (Tegafur/ Gimeracil/ Oteracil) 15 mg	84 HKP	344,15 €	2,00 €	18,43 €	323,72 €
S-1 (Tegafur/ Gimeracil/ Oteracil) 20 mg	84 HKP	455,09 €	2,00 €	24,57 €	428,52 €
Abkürzungen: FTA = Filmtablette; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Tabax: 1. Juni 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

5 Festbetrag

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
<i>Hydrierung und forcierte Diurese</i>							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	87,0	792,57 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	87,0	850,34 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		-

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)							
<i>Hydrierung und forcierte Diurese</i>							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	6,0	91,10 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	6,0	65,16 € - 118,63 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		
Cisplatin + Capecitabin Cisplatin + 5-FU Cisplatin + 5-FU + Folinsäure Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin Epirubicin + Cisplatin + 5-FU Docetaxel + Cisplatin + 5-FU							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 € - 263,11 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		
Abkürzung: INF = Infusionslösung							

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 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 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:

- a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) 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 21. Februar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Januar 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 29. Dezember 2023 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 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 27. 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.

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	21. Februar 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2024	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
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