

Tragende Gründe

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

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

Pembrolizumab

(neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom (Stadium III bis
IVA), Erstlinie, Kombination mit Radiochemotherapie)

Vom 15. Mai 2025

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	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten	11
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	16
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19

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 21. Oktober 2024 hat Pembrolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das 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 wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. November 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Keytruda ist in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms

(Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, angezeigt“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Februar 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen 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 Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.05.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie:

- eine Radiochemotherapie bestehend aus einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) in Kombination mit Cisplatin (Monotherapie), gefolgt von einer Brachytherapie

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Neben Pembrolizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Bleomycin und Cisplatin zugelassen.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Zervixkarzinoms grundsätzlich sowohl eine Operation als auch eine Radiotherapie in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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

Es liegen Empfehlungen aus Leitlinien, Cochrane Reviews und systematische Reviews vor. Insgesamt ist die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet dennoch als limitiert einzuordnen.

Entsprechend der vorliegenden Leitlinien kann festgestellt werden, dass die Behandlung des Zervixkarzinoms stadienabhängig erfolgt. Laut der vorliegenden Evidenz werden unter einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom Patientinnen mit einem Stadium IIB bis IVa Zervixkarzinom verstanden.

Für das lokal fortgeschrittene Zervixkarzinom in der Erstlinientherapie geht aus den internationalen Leitlinien eine deutliche und einhellige Empfehlung für eine cisplatinhaltige Radiochemotherapie hervor. Im Anschluss soll eine Brachytherapie durchgeführt werden.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird folglich eine Radiochemotherapie bestehend aus einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) in Kombination mit Cisplatin (Monotherapie), gefolgt von einer Brachytherapie 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 Absatz 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 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Studie KEYNOTE A18

Die Studie KEYNOTE A18 ist eine laufende, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte (RCT) Phase III Studie in der Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie verglichen wird. Als eine Radiochemotherapie wird eine perkutane Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie durchgeführt.

Die Studie wird seit Mai 2020 in 154 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt.

Es wurden erwachsene Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Hochrisiko-Zervixkarzinom, definiert als Stadium IB2 bis IIB (nodal-positiv) oder Stadium III bis IVA (nodal-positiv oder nodal-negativ) gemäß FIGO 2014) eingeschlossen. Die Patientinnen durften keine vorherige definitive Therapie erhalten haben.

Die 1060 Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und nach den Merkmalen geplante Art der perkutanen Strahlentherapie (intensitätsmodulierte Radiotherapie [IMRT] / volumetrische Arc-Technik [VMAT] vs. nicht IMRT / -VMAT), Krankheitsstadium zu Screening (Stadium IB2 bis IIB [nodal-positiv] vs. Stadium III bis IVA [nodal-negativ oder nodal-positiv] gemäß FIGO 2014) und geplante Gesamtstrahlendosis aus perkutaner Strahlentherapie + Brachytherapie stratifiziert.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist entsprechend der Zulassung nur die Teilpopulation der Patientinnen im Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014 relevant. Sie umfasst 296 Patientinnen im Interventionsarm und 305 Patientinnen im Vergleichsarm.

Es wurden Daten der primären Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben sowie zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Studie KEYNOTE A18 wurden Datenschnitte am 09.01.2023 und am 08.01.2024 erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt vom 08.01.2024 herangezogen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Ereigniszeitanalysen für die unerwünschten Ereignisse nachgereicht, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie Keynote A18 war das Gesamtüberleben definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie.

Die Daten zum vorliegenden Datenschnitt basieren auf einer medianen Beobachtungsdauer von etwas mehr als 2 Jahren (ca. 27 bzw. 25 Monate in den beiden Studienarmen). Vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieansatzes und eines für gewöhnlich prolongierten Krankheitsverlaufes im Falle des rezidivierenden bzw. fortschreitenden Zervixkarzinoms ist der Beobachtungszeitraum von etwas mehr als 2 Jahren als kurz anzusehen. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Ereigniszahlen in beiden Studienarmen werden die Daten zum Gesamtüberleben in ihrer Aussagekraft als limitiert erachtet, wobei

der statistisch signifikante Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie nicht infrage steht.

Ferner äußern sich die klinischen Fachgesellschaften im Rahmen des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens dahingehend, dass die Auswertung der Überlebenszeit noch unreif sei. Und auch die europäische Zulassungsbehörde führt im EPAR aus, dass die Überlebensdaten im Kontext eines kurativen Settings als nicht ausreichend ausgereift angesehen wurden.

Darüber hinaus ist anhand der Angaben für die relevante Teilpopulation zu den eingesetzten Folgetherapien auffällig, dass im Vergleichsarm in Bezug auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext verhältnismäßig wenige Patientinnen eine systemische Folgetherapie mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab im Vergleich zu den anderen eingesetzten systemischen Folgetherapien erhalten haben und demzufolge der Anteil dieser Folgetherapie gering war. Diesbezüglich wird für Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren die Pembrolizumab-Chemotherapie als eine der bevorzugten Optionen empfohlen.

Somit lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht sicher quantifizieren.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (Scheitern des kurativen Therapieansatzes)

Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die Radiochemotherapie einen kurativen Therapieansatz dar. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht Analysen zum Endpunkt „progressionsfreien Überleben (PFS)“ heran, um ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden.

Das PFS stellt den primären Endpunkt der Studie Keynote A18 dar. Es ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten RECIST 1.1-definierten radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache.

Eine zwingende Voraussetzung für die Operationalisierung eines Endpunktes, der für eine Beurteilung des Scheiterns des vorliegenden kurativen Therapieansatzes im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden kann, stellt die Feststellung der Tumorfreiheit der Patientinnen während oder nach erfolgter potenziell kurativer Therapie dar. Bei Nichterreichen einer Tumorfreiheit sowie beim Auftreten von Rezidiven ist von einem Scheitern des kurativen Therapieansatzes auszugehen.

Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Analysen zum PFS kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob und wie viele der Patientinnen eine Tumorfreiheit erreichten. Diese Analysen bzw. der Endpunkt PFS in der vorliegenden Operationalisierung ist daher nicht geeignet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden. Der Endpunkt PFS wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Ergebnisse werden im Beschluss nur ergänzend dargestellt.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie Keynote A18 mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und dem Zusatzmodul EORTC QLQ-CX24 erhoben. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie. Anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für die weiteren Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Verstopfung, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, sowie Symptomerleben, Lymphödem, periphere Neuropathie und menopausale Symptome, erhoben mittels EORTC QLQ-CX24, liegen keine Unterschiede vor. Für das Symptom sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit sind keine geeigneten Daten vorhanden.

PGI-S

Die Ergebnisse des PGI-S werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da in den Studienunterlagen keine Angaben zum Wortlaut der Items zu finden sind und demzufolge die Patientenrelevanz des erhobenen Endpunktes nicht eingeschätzt werden kann.

Gesundheitszustand

EQ-5D, Visuelle Analogskala

Der Gesundheitszustand wurde anhand 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.

Für den mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

PGI-C

Die Ergebnisse des PGI-C werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da in den Studienunterlagen keine Angaben zum Wortlaut der Items zu finden sind und demzufolge die Patientenrelevanz des erhobenen Endpunktes nicht eingeschätzt werden kann.

In der Endpunktkategorie Morbidität wird insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil festgestellt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie Keynote A18 mittels der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24 erhoben. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Für den Endpunkt emotionale Funktion zeigt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie. Anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, sowie die Skalen sexuelle Aktivität, Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Genuss und Körperbild, erhoben mittels EORTC QLQ-CX24, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie feststellen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie Keynote A18 traten bei nahezu allen Patientinnen im Kontroll- und Interventions-Arm ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3),

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Anämie (SUEs) und Hypokaliämie (schwere UEs)

Für die Endpunkte Anämie und Hypokaliämie liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie vor.

Bezüglich der Nebenwirkungen wird insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie festgestellt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie bei erwachsenen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie Keynote A18 vor. In dieser doppelblinden RCT wurde Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Radiochemotherapie verglichen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie. Aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraumes zum vorliegenden Datenschnitt und unter Berücksichtigung der Ereigniszahlen in beiden Studienarmen werden die Daten zum Gesamtüberleben in ihrer Aussagekraft als limitiert angesehen. Daher lässt sich der statistisch signifikante Vorteil, der nicht infrage steht, in Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens nicht sicher quantifizieren. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die Radiochemotherapie einen kurativen Therapieansatz dar. Ein Endpunkt, der ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbilden kann und damit auch für eine weitergehende Interpretation der Daten zum Gesamtüberleben herangezogen werden könnte, liegt nicht vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurde die Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und -CX24) und der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) erhoben. Insgesamt ergibt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -CX24) lässt sich insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie feststellen.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede. Im Detail zeigen sich bei den

spezifischen UE statistisch signifikante Nachteile. In der Kategorie Nebenwirkungen wird weder ein Vor- noch ein Nachteil festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil vor, dessen Ausmaß sich nicht sicher quantifizieren lässt. Hinsichtlich der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen liegen weder Vor- noch Nachteile vor.

Somit wird vom G-BA für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der Radiochemotherapie festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie Keynote A18 bildet die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität wird jeweils als niedrig eingestuft.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft ein Hinweis für den festgestellten Zusatznutzen ab.

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: Pembrolizumab ist in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, angezeigt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Radiochemotherapie bestehend aus einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) in Kombination mit Cisplatin (Monotherapie), gefolgt von einer Brachytherapie, bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die RCT Keynote A18 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie mit Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie verglichen wurde.

Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil vor. Aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraumes zum vorliegenden Datenschnitt und unter Berücksichtigung der Ereigniszahlen in beiden Studienarmen werden die Daten zum Gesamtüberleben in ihrer Aussagekraft als limitiert angesehen. Daher lässt sich der statistisch signifikante Vorteil, der nicht infrage steht, in Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens nicht sicher quantifizieren. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die Radiochemotherapie einen kurativen Therapieansatz dar. Ein Endpunkt, der ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbilden kann und damit auch für eine weitergehende Interpretation der Daten zum Gesamtüberleben herangezogen werden könnte, liegt nicht vor.

In der Morbidität wurde die Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und -CX24) und der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) erhoben. Insgesamt ergibt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -CX24) liegt weder ein Vor- noch ein Nachteil vor.

Hinsichtlich der Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine Unterschiede. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Nachteile. In der Kategorie Nebenwirkungen werden insgesamt weder Vor- noch Nachteile festgestellt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein Vorteil vor, dessen Ausmaß sich nicht sicher quantifizieren lässt. Hinsichtlich der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen liegen weder Vor- noch Nachteile vor.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der Radiochemotherapie festgestellt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind rechnerisch nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel. Hinsichtlich der herangezogenen Quellen ist zu berücksichtigen, dass die Prognoseberechnungen des ZfKD für das Jahr 2022 noch als vorläufig anzusehen sind und mit einem nachträglichen Anstieg zu rechnen ist.

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: 21. Februar 2025):

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 mit Zervixkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2025).

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

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.

Die Angaben zu den Dosierungen beziehen sich auf die Anwendungen bei Frauen, da das Zervixkarzinom ausschließlich bei Frauen vorkommt. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 69,2 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,77 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)².

Perkutane Strahlentherapie

Für die perkutane Strahlentherapie stellt die S3-Leitlinie³ auf eine Gesamtdosis von 45 bis 50,4 Gy mit Einzeldosen von 1,8 Gy beziehungsweise 2 Gy ab. Daraus ergeben sich 25 bis 28 Behandlungstage.

Brachytherapie

Für die Brachytherapie stellt die S3-Leitlinie³ auf eine Gesamtdosis von 40 bis 50 Gy in 3 bis 5 Einzelbestrahlungen ab.

Die Gesamtbehandlungsdauer aus Tele- und Brachytherapie liegt bei maximal 45 bis 50 Kalendertagen.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/ Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie)				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7

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

³ S3 Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“, Langversion 2.2, März 2022 AWMF-Registernummer: 032/033OL

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Cisplatin	1 x pro 7-Tage-Zyklus	5 – 6	1	5 – 6
Perkutane Strahlentherapie	5 x alle 7-Tage	1	25 – 28	25 – 28
Brachytherapie	3 – 5 Fraktionen/ Behandlung	1	3 – 5	3 – 5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Radiochemotherapie bestehend aus einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) in Kombination mit Cisplatin (Monotherapie), gefolgt von einer Brachytherapie				
Cisplatin	1 x pro 7-Tage-Zyklus	6	1	6
Perkutane Strahlentherapie	5 x alle 7-Tage	1	25 – 28	25 – 28
Brachytherapie	3 – 5 Fraktionen/ Behandlung	1	3 – 5	3 – 5

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie)					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Cisplatin	40 mg/m ² KOF = 70,8 mg	70,8 mg	1 x 100 mg	5 – 6	6 x 100 mg
perkutane Strahlentherapie	1,8 Gy – 2,0 Gy	1,8 Gy – 2,0 Gy	1,8 Gy – 2,0 Gy	25 – 28	45 Gy – 50,4 Gy
Brachytherapie	Applikation der Gesamtdosis von 40 bis 50 Gy in 3 bis 5 Fraktionen			3 – 5	40 Gy – 50 Gy
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Radiochemotherapie bestehend aus einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) in Kombination mit Cisplatin (Monotherapie), gefolgt von einer Brachytherapie					
Cisplatin	40 mg/m ² KOF = 70,8 mg	70,8 mg	1 x 100 mg	6	6 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
perkutane Strahlentherapie	1,8 Gy – 2,0 Gy	1,8 Gy – 2,0 Gy	1,8 Gy – 2,0 Gy	25 – 28	45 Gy – 50,4 Gy
Brachytherapie	Applikation der Gesamtdosis von 40 bis 50 Gy in 3 bis 5 Fraktionen			3 – 5	40 Gy – 50 Gy

Kosten:

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

Kosten der Strahlentherapie

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten/Patientin/Jahr
Perkutane Strahlentherapie				
Perkutane Strahlentherapie	Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen oder bei raumfordernden Prozessen des zentralen Nervensystems (GOP: 25321)	25 - 28	118,98 €	2 974,50 € – 3 331,44 €
Bestrahlungsplanung MRT	MRT-gesteuerte Untersuchung von Organabschnitten für die Bestrahlungsplanung bei Tele- oder Brachytherapie (GOP: 34460)	1	83,90 €	83,90 €
Bestrahlungsplanung III	Rechnerunterstützte Bestrahlungsplanung für die perkutane Bestrahlung mit individueller Dosisplanung für irreguläre Felder mit individuellen Blöcken, Viellamellenkollimator, nicht koplanaren Feldern und/oder 3-D-Planung (GOP: 25342)	1	587,94 €	587,94 €
Zuschlag Hochpräzisionsbestrahlungsplanung	Zuschlag Hochpräzisionsbestrahlungsplanung (IMRT und/oder fraktionierte Stereotaxie) (GOP: 25343)	1	154,30 €	154,30 €

Brachytherapie				
Brachytherapie	Intrakavitäre vaginale Brachytherapie (GOP: 25332)	3 – 5	527,34 €	1 582,02 € – 2 636,70 €
Brachytherapie	Interstitielle Brachytherapie im Afterloading-Verfahren 25333 ⁴	3 – 5	877,08 €	2 631,24 € – 4 385,40 €
Bestrahlungs-planung MRT	MRT-gesteuerte Untersuchung von Organabschnitten für die Bestrahlungsplanung bei Tele- oder Brachytherapie (GOP: 34460)	1	83,90 €	83,90 €
Sachkosten-pauschale	Kostenpauschale für die Sachkosten im Zusammenhang mit der Durchführung der Leistung entsprechend der Gebührenordnungspositionen 25331, 25332 oder 25333 bei Verwendung von Ir-192 (GOP: 40580)	1	320,00 €	320,00 €

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken-abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorge-schriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 743,07 €	1,77 €	153,37 €	2 587,93 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Tab: 15. April 2025

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.

⁴ Die Jahrestherapiekosten im Beschluss ergeben sich unter Berücksichtigung der intrakavitären Brachytherapie als alleinige Therapie und der Kombination aus intrakavitärer und interstitieller Brachytherapie.

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 Absatz 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 Satz 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 Satz 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 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

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: Oktober 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 22. September 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. November 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 14. November 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. November 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 13. Februar 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Februar 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 10. März 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 24. März 2025 statt.

Mit Schreiben vom 25. März 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. April 2025 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Mai 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Mai 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. November 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. März 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. April 2025 29. April 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Mai 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. Mai 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken