

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Pembrolizumab

(Neues Anwendungsgebiet: Malignes Pleuramesotheliom,
nicht-epitheloid, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und
Platin-Chemotherapie)

Vom 16. Oktober 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	27
B.	Bewertungsverfahren	28
1.	Bewertungsgrundlagen	28
2.	Bewertungsentscheidung	28
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
2.2	Nutzenbewertung	28
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	29
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	30
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	37
5.2	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	49
5.3	Stellungnahme AIO, DGHO, DGP	54
D.	Anlagen	83
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	83
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	91

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 4. April 2025 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 23. April 2025, 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) in Verbindung mit

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 Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt.“

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 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 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 Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.10.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom; Erstlinientherapie

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

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

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),

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

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 Arzneimittel mit den Wirkstoffen Ipilimumab, Nivolumab und Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Nivolumab: Beschluss vom 16.12.2021

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

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

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Insgesamt ist die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet begrenzt. Relevante Cochrane Reviews oder systematischen Reviews konnten nicht identifiziert werden.

Laut der vorliegenden Leitlinie wird für die Erstlinienbehandlung des neu diagnostizierten nicht-epitheloiden Pleuramesothelioms eine Immuntherapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab empfohlen.

Die AkdÄ stellt in Ihrer schriftlichen Äußerung hierzu ebenfalls fest, dass der Behandlungsstandard in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms eine primäre Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab darstellt.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 16. Dezember 2021 für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie für Erwachsene mit nicht resezierbarem, malignem Pleuramesotheliom und nicht-epitheloider Tumorphistologie ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Neben Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird in der Leitlinie für die vorliegende Indikation zudem mit schwächerer Empfehlung Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie als weitere Therapieoption benannt. Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie scheidet als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.

In der Gesamtbetrachtung wird vom G-BA für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 und Patienten mit nicht resezierbarem, nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 483 vorgelegt.

Bei der KEYNOTE 483 handelt es sich um eine abgeschlossene, offene, randomisierte Phase-II/III-Studie, in der Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie (Studienarm A) gegenüber Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie (Studienarm B) und gegenüber einer Monotherapie mit Pembrolizumab (Studienarm C) verglichen wurde. Untersucht wurden Erwachsene mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem und/oder metastasierendem malignem Pleuramesotheliom. Für den Phase-II-Studienabschnitt wurden die Studienteilnehmenden im Verhältnis 1:1:1 stratifiziert nach dem histologischen Subtyp (Epitheloid versus Nicht-Epitheloid) in einen von drei Studienarmen randomisiert. Der Phase-II-Studienabschnitt wurde von November 2016 bis September 2022 in 19 Studienzentren in Italien und Kanada durchgeführt. Der Studienarm C wurde nach einer Interimsanalyse im Juli 2021 eingestellt. Anschließend wurde die Studie in eine Phase-III-Studie umgewandelt in der Studienarm A gegenüber Studienarm B verglichen wurde. Der Phase-III-Studienabschnitt wurde zwischen Januar 2017 und November 2024 in 54 Studienzentren in Frankreich, Italien und Kanada durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse der Phase-II und Phase-III der Studie KEYNOTE 483 für die zulassungskonforme Teilpopulation mit nicht-epitheloidem Subtyp vorgelegt. Aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass dabei 52 Patientinnen und Patienten Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie und 56 Patientinnen und Patienten Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie erhielten.

Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse zum finale Datenschnitt vom 16. September 2022 vor.

Bewertung:

Die Daten der Studie KEYNOTE 483 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die Vergleichsarme der Studie bilden Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie und Pembrolizumab als Monotherapie. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, womit in der Gesamtschau keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vorliegen. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen ist somit nicht belegt.

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 Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der offenen Phase-II/III-Studie KEYNOTE 483 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie gegenüber Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie und gegenüber einer Monotherapie mit Pembrolizumab verglichen wurde. Beide Vergleichsarme der Studie entsprechen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine geeigneten Daten vor. Im Ergebnis wird festgestellt, dass für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen 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).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Unsicherheiten bestehen insbesondere in der Untergrenze für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit nicht-epitheloider Histologie und für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, malignem Pleuramesotheliom sowie in einem in der Obergrenze zu niedrig veranschlagten Anteilswert für Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Erstlinientherapie infrage kommen kann. Insgesamt ist von Unsicherheiten in den Patientenzahlen auszugehen.

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: 19. September 2025):

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

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

Die Berechnung der Dosierung nach Ziel-AUC von Carboplatin erfolgt mithilfe der Calvert-Formel und der Abschätzung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Gleichung unter Heranziehung der Durchschnittsgröße (Frauen: 166 cm, Männer: 179 cm), des Durchschnittsgewichts (Frauen 69,2 kg, Männer 85,8 kg) und des Durchschnittsalters von

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

Frauen und Männern in Deutschland im Jahr 2021 (Frauen: 46 Jahre, Männer: 43,4 Jahre)³ und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl, Männer: 0,9 mg/dl)⁴.

Der aus diesen Dosierungen für Frauen (AUC 5 = 637 mg, AUC 6 = 764,4 mg) und Männer (AUC 5 mg/ml/min = 764,5 mg, AUC 6 mg/ml/min = 917,4 mg) gebildete Mittelwert (AUC 5-6 = 770,8 mg) wurde als Berechnungsgrundlage zur Ermittlung der Kosten für Carboplatin herangezogen.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Laut Fachinformation von Nivolumab beträgt die empfohlene Dosierung von Nivolumab in der Kombinationstherapie mit Ipilimumab 360 mg alle 21 Tage, die Dosierung von Ipilimumab 1 mg/kg alle 42 Tage.

Laut Fachinformation von Pemetrexed beträgt die empfohlene Dosis von Pemetrexed 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) alle 21 Tage, die Dosierung von Cisplatin 75 mg/m² KOF ebenfalls alle 21 Tage.

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.

³Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021)
<https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>

⁴DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin> [letzter Zugriff am: 05.08.2025]

Behandlungsdauer:

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 Pemetrexed und Cisplatin</i>				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x alle 42 Tage	8,7	1	8,7
Pemetrexed	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin</i>				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x alle 42 Tage	8,7	1	8,7
Pemetrexed	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</i>				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Ipilimumab	1 x pro 42-Tage Zyklus	8,7	1	8,7

Verbrauch:

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 Pemetrexed und Cisplatin</i>					
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
Pemetrexed	500 mg/m ² KOF = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Cisplatin	75 mg/m ² KOF = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin</i>					
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
Pemetrexed	500 mg/m ² KOF = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min = 770,8 mg	770,8 mg	1 x 600 mg + 1 x 150 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 17,4 x 150 mg + 17,4 x 50 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</i>					
Nivolumab	360 mg	360 mg	2 x 100 mg + 4 x 40 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 69,6 x 40 mg
Ipilimumab	1 mg/kg KG = 77,7 mg	77,7 mg	2 x 50 mg	8,7	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 § 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 Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	2 IFK	4 962,26 €	1,77 €	280,10 €	4 680,39 €
Pemetrexed 1000 mg	1 IFK	1 124,81 €	1,77 €	52,84 €	1 070,20 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	1,77 €	1,73 €	44,21 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	1,77 €	3,40 €	77,89 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	1,77 €	1,11 €	31,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nivolumab 40 mg	1 IFK	520,90 €	1,77 €	28,21 €	490,92 €
Nivolumab 100 mg	1 IFK	1 285,26 €	1,77 €	70,53 €	1 212,96 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	3 489,23 €	1,77 €	195,98 €	3 291,48 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Tab: 15. August 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.

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 5aSGB 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 in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie							
Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin							
Pemetrexed							
<i>17,4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen</i>							
Dexamethason 2 x 4 mg ⁵	100 x 4 mg TAB	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	52,2	75,55 €
Folsäure ⁶ 350 – 1 000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	1,98 €	14,74 €	365,0	53,80 € – 107,60 €
Vitamin B12 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1 000 µg AMP	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	6,8	5,04 €
Cisplatin							
<i>17,4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen</i>							
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.							
Hydrierung und forcierte Diurese							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	17,4	167,04 €

⁵ Festbetrag

⁶ Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 – 1 000 µg angegeben ist.

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
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	17,4	104,66 € – 174,44 €
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin							
Pemetrexed							
<i>17,4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen</i>							
Dexamethason 2 x 4 mg ⁷	100 x 4 mg TAB	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	52,2	75,55 €
Folsäure ⁸ 350 – 1 000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	1,98 €	14,74 €	365,0	53,80 € – 107,60 €
Vitamin B12 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1 000 µg AMP	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	6,8	5,04 €

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.

⁷ Festbetrag

⁸ Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 – 1 000 µg angegeben ist.

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 beziehungsweise § 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 in Verbindung mit 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 und Patienten mit nicht resezierbarem, nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom; 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 100mg/4ml; Stand: September 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen beziehungsweise 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 29. März 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. April 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 23. April 2025 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 24. April 2025 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 17. Juli 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2025 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 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 7. Oktober 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. März 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. September 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. September 2025; 1. Oktober 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Oktober 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht resezierbares nicht-epitheloides malignes Pleuramesotheliom, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie)

Vom 16. Oktober 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. September 2025 (BAnz AT 21.10.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 15. Mai 2025 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 16. Oktober 2025
In Kraft getreten am: 16. Oktober 2025
BANz AT 12.11.2025 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. April 2025):

Keytruda ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Oktober 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom; Erstlinientherapie

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-53), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom; Erstlinientherapie

circa 55 – 105 Patientinnen und Patienten

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: 19. September 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Lungenkarzinom oder malignem Pleuramesotheliom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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

Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin	
Pembrolizumab	81 438,79 €
Pemetrexed	18 621,48 €
Cisplatin	2 017,18 €
Gesamt (Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin)	102 077,45 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	406,09 € – 529,67 €
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin	
Pembrolizumab	81 438,79 €
Pemetrexed	18 621,48 €
Carboplatin	6 873,00 €
Gesamt (Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin)	106 933,27 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	134,39 € – 188,19 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nivolumab	76 379,04 €
Ipilimumab	57 271,75 €
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab)	133 650,79 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. August 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin / Jahr	Kosten/ Patientin / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	1	17,4	1 740 €

	parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern			(21-tägig) oder 8,7 (42-tägig)	(21-tägig) oder 870 € (42-tägig)
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4 (21-tägig)	1 740 € (21-tägig)
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4 (21-tägig)	1 740 € (21-tägig)
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4 (21-tägig)	1 740 € (21-tägig)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4 (21-tägig)	1 740 € (21-tägig)
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 (42-tägig)	870 € (42-tägig)

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom; Erstlinientherapie

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

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Oktober 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 12.11.2025 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?1>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. April 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Malignes Pleuramesotheliom, nicht-epitheloid, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda
- **Therapeutisches Gebiet:** Malignes Pleuramesotheliom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-05-01-D-1183

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 450,30 kB)

Modul 2

(PDF 540,26 kB)

Modul 3

(PDF 1,63 MB)

Modul 4

(PDF 4,64 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 10,82 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 489,98 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda)

KEYTRUDA ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht-resezierbarem, nicht-epitheloiden malignen Pleuramesotheliom; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Stand der Information: April 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 523,48 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 205,51 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2025
 - Mündliche Anhörung: 08.09.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.09.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2025-05-01-D-1183*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.09.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.09.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.08.2015 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.08.2016 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.02.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.06.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.09.2017 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]
Verfahren vom 15.10.2018 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.01.2019 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]
Verfahren vom 01.04.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.04.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.04.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.04.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.04.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.04.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.11.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.11.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.12.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.12.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.07.2022 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]
Verfahren vom 01.08.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.01.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.05.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.01.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.01.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.05.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.11.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.11.2024 (Verfahren abgeschlossen)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. September 2025 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Pembrolizumab

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	20.08.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2025
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie	25.08.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Frénoy	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Mark	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie						
Herr Priv-Doz. Dr. Eberhardt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Griesinger	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Huber	nein	ja	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	20.08.2025
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / KEYTRUDA®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung mit neuer zweckmäßiger Vergleichstherapie Das IQWiG kommt in seinem am 01.08.2025 veröffentlichten Bericht zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab zu dem Ergebnis, dass die im Dossier vorgelegten Daten nicht für die Nutzenbewertung verwertbar seien, da keine relevante Studie vorliege. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) benennt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, welche vom G-BA am Tag der Einreichung des Dossiers durch den pU am 23.04.2025 angepasst wurde. MSD-Position Mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie steht nun erstmals eine als gut verträglich geltende Immunchemotherapie als Therapieoption für Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom (MPM) zur Verfügung. Damit bietet sich Behandler:innen und Patient:innen eine weitere wichtige Behandlungsoption - insbesondere für Patient:innen, für die eine doppelte Checkpoint-Blockade nicht in Frage kommt. Bei MSD stehen die Patient:innen an erster Stelle und es ist zu begrüßen, dass durch die im Versorgungsalltag etablierte Kombination aus verschiedenen Immun-Checkpoint-Inhibitoren den Patient:innen im Anwendungsgebiet mittlerweile innovative Therapieoptionen zur Verfügung stehen zusätzlich zur bestehenden Chemotherapie. In mehrjährig laufenden klinischen Studien	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. <i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 3:</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom; Erstlinientherapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie: – Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab <u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
lassen sich jedoch solch schnelle Veränderungen des Zulassungsstatus nicht abbilden. Grundsätzlich ist der Wechsel der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus medizinischen wie wissenschaftlichen Gründen nachvollziehbar und auch die aktuelle Leitlinie der DGHO benennt die Checkpoint-Inhibitor Kombination als Standardtherapie für Patientinnen und Patienten mit nicht-epitheloidem MPM [1]. Dennoch sollten die zulassungsrelevanten, internationalen Studiendaten der hier diskutierten Studie KEYNOTE 483 auch im Rahmen des nationalen AMNOG Verfahrens adäquat berücksichtigt werden. Die Studie KEYNOTE 483 zeigt bei Patient:innen mit nicht-epitheloidem MPM unter der Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie eine Verlängerung der Überlebensdauer der Patient:innen gegenüber der Vergleichstherapie aus Pemetrexed und Platin-Chemotherapie allein. Die erhebliche Verbesserung beim Gesamtüberleben spiegelt sich ebenfalls bei der beträchtlichen Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens, sowie bei der beträchtlichen Verbesserung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands, wie auch bei der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. So können die Patient:innen klinisch relevant länger vor dem Fortschreiten der Erkrankung und vor den Belastungen, die mit einer Folgetherapie einhergehen, bewahrt werden. Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 483 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) etblierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Demnach zeigen die Daten der Studie KEYNOTE 483 in der Gesamtschau signifikante Vorteile von Pembrolizumab gegenüber dem Studienkomparator.	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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie stellt somit eine wichtige Therapieoption im Anwendungsgebiet dar.	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 4. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, 5. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder 6. 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.

	<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Neben Pembrolizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den Wirkstoffen Ipilimumab, Nivolumab und Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin zugelassen. zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Nivolumab: Beschluss vom 16.12.2021 zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine schriftliche Äußerung der AkdÄ vor. Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.
--	--

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt ist die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet begrenzt. Relevante Cochrane Reviews oder systematischen Reviews konnten nicht identifiziert werden. Laut der vorliegenden Leitlinie wird für die Erstlinienbehandlung des neu diagnostizierten nicht-epitheloiden Pleuramesothelioms eine Immuntherapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab empfohlen. Die AkdÄ stellt in Ihrer schriftlichen Äußerung hierzu ebenfalls fest, dass der Behandlungsstandard in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms eine primäre Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab darstellt. Der G-BA hat mit Beschluss vom 16. Dezember 2021 für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie für Erwachsene mit nicht resezierbarem, malignem Pleuramesotheliom und nicht-epitheloider Tumorhistologie ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Neben Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird in der Leitlinie für die vorliegende Indikation zudem mit schwächerer Empfehlung Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie als weitere Therapieoption benannt. Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Chemotherapie scheidet als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus. In der Gesamtbetrachtung wird vom G-BA für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie 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. <i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 6-7:</i> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet: <u>Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom; Erstlinientherapie</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Begründung: Für den Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 483 vorgelegt. Bei der KEYNOTE 483 handelt es sich um eine abgeschlossene, offene, randomisierte Phase-II/III-Studie, in der Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie (Studienarm A) gegenüber Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie (Studienarm B) und gegenüber einer Monotherapie mit Pembrolizumab (Studienarm C) verglichen wurde. Untersucht wurden Erwachsene mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem und/oder metastasierendem malignem Pleuramesotheliom. Für den Phase-II-Studienabschnitt wurden die Studienteilnehmenden im Verhältnis 1:1:1 stratifiziert nach dem histologischen Subtyp (Epitheloid versus Nicht-Epitheloid) in einen von drei Studienarmen randomisiert. Der Phase-II-Studienabschnitt wurde von November 2016 bis September 2022 in 19 Studienzentren in Italien und Kanada durchgeführt. Der Studienarm C wurde nach einer Interimsanalyse im Juli 2021 eingestellt. Anschließend wurde die Studie in eine Phase-III-Studie umgewandelt in der Studienarm A gegenüber Studienarm B verglichen wurde. Der Phase-III-Studienabschnitt wurde zwischen Januar 2017 und November 2024 in 54 Studienzentren in Frankreich, Italien und Kanada durchgeführt. Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse der Phase-II und Phase-III der Studie KEYNOTE 483 für die zulassungskonforme Teilpopulation mit

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht-epitheloidem Subtyp vorgelegt. Aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass dabei 52 Patientinnen und Patienten Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie und 56 Patientinnen und Patienten Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie erhielten. Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse zum finale Datenschnitt vom 16. September 2022 vor. Bewertung: Die Daten der Studie KEYNOTE 483 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die Vergleichsarme der Studie bilden Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie und Pembrolizumab als Monotherapie. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, womit in der Gesamtschau keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vorliegen. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen ist somit nicht belegt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Herleitung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Patientenzahl tendenziell unterschätzt. MSD-Position MSD sieht weiterhin die Patientenzahlen aus dem Dossier als sachgerecht für die Zielpopulation der Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet an und geht nicht von einer Unterschätzung aus. Für die Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation wurde auf die in der Literatur bestverfügbare Evidenz zurückgegriffen.	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen, S. 8:</i> Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Unsicherheiten bestehen insbesondere in der Untergrenze für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit nicht-epitheloider Histologie und für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, malignem Pleuramesotheliom sowie in einem in der Obergrenze zu niedrig veranschlagten Anteilswert für Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Erstlinientherapie infrage kommen kann. Insgesamt ist von Unsicherheiten in den Patientenzahlen auszugehen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Metzenmacher M., Aigner C., Curioni-Fontecedro A., Grohé C., Gütz S., et al. DGHO Leitlinie - Pleuramesotheliom, Stand: November. 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pleuramesotheliom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 07.08.2025]

5.2 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.08.2025
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2025 eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht. Pembrolizumab wird unter anderem angewendet als Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, nicht epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab fest. Laut IQWiG hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie am Tag der Einreichung des Dossiers von „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ zur o. g. zVT angepasst. Die vorgelegte Studie KEYNOTE 483 mit einem Vergleich zu Pemetrexed und Platin-Chemotherapie sei daher nicht geeignet. Aus diesem Grund sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Das pharmazeutische Unternehmen beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe und begründet dies insb. mit Vorteilen beim Gesamtüberleben, bei der Krankheitssymptomatik und Lebensqualität.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
Gründe für die kurzfristige Änderung und Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht nachvollziehbar	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Durch die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird im vorliegenden Fall die Evidenz für die Nutzenbewertung entwertet. Kurzfristige Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (insb. im laufenden Verfahren oder unmittelbar davor) wirken sich kritisch auf die prozessuale Fairness und Glaubwürdigkeit eines Verfahrens aus. Solche Änderungen bedürfen nach Auffassung des vfa einer besonders stichhaltigen und nachvollziehbaren Begründung. Eine solche Begründung erfolgt im vorliegenden Fall gar nicht. Damit sind die vom G-BA vorgenommenen Anpassungen intransparent. Diese Situation gefährdet zugleich die essenzielle Planungssicherheit für die pharmazeutischen Unternehmen. Dies gilt für die Investitionsentscheidungen und die Durchführung von Studien, wie auch für die Rahmenbedingungen der Nutzenbewertung und Verhandlung des Erstattungsbetrages. Zugleich wird bei einem formal nicht belegten Zusatznutzen die Wahrnehmung der betroffenen Arzneimittel in der Versorgung verzerrt, sowohl aus Sicht der behandelnden Ärztinnen und Ärzte als auch aus Sicht der Patientinnen und Patienten. Es ist zudem kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.3 Stellungnahme AIO, DGHO, DGP

Datum	22. August 2025
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Pleuramesotheliom)
Stellungnahme von	AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
1. Zusammenfassung Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab ist das zweite Verfahren für ein neues Arzneimittel beim nicht resezierbaren Pleuramesotheliom. Pembrolizumab ist zugelassen für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, nicht-epitheloiden, malignen Pleuramesothelioms in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie und Pemetrexed. Der G-BA hat keine Subgruppen/Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td><td>Nivolumab / Ipilimumab</td><td>erheblich</td><td>Hinweis</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </tbody> </table> Unsere Anmerkungen sind: - Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Nivolumab / Ipilimumab vom G-BA festgelegt. Dies entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften. - Basis der frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim nicht resezierbaren Pleuramesotheliom ist die offene, randomisierte Studie KEYNOTE-483 zum Vergleich einer platinhaltigen Chemotherapie versus einer platinhaltigen Chemotherapie plus Pembrolizumab. Die Nutzenbewertung beschränkt sich auf die zulassungsrelevante Population von Pat. mit nicht-				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Nivolumab / Ipilimumab	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	Nivolumab / Ipilimumab	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-																		

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
epitheloidem Pleuramesotheliom. Das Dossier basiert auf den Daten der Phase-II-Studie (9 Pat.) und der Phase-III Studie (95 Pat.). - Die Hinzunahme von Pembrolizumab führte zur Steigerung der Ansprechrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit. - Die Rate schwerwiegender, Therapie-assoziiierter, unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 war in beiden Therapie-Armen gleich hoch, die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen war im Pembrolizumab-Arm erhöht. - Der IQWiG-Bericht fokussiert auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT. - In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab den Grad 1 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). Bei Pat. mit nicht-resektablem, nicht-epitheloidem Pleuramesotheliom und Indikation zur Chemotherapie ist die Hinzunahme von Pembrolizumab der neue Standard. Für Pat. ohne Indikation zur Chemotherapie ist der Vorteil gegenüber Nivolumab/Ipilimumab nicht belegt.	
2. Einleitung Das Pleuramesotheliom gehört zu den seltenen Neoplasien. Histologisch wird zwischen dem benignen und dem malignen Pleuramesotheliom differenziert. Das maligne Pleuramesotheliom macht etwa 90% der diagnostizierten Fälle aus, es ist Inhalt der Zulassung und dieser Stellungnahme. Die altersstandardisierte Inzidenz lag in Deutschland zwischen 2000 und 2014 bei 0,9 / 100.000 Personenjahre [1]. Seitdem sinkt die Inzidenz langsam. Die Inzidenz zwischen den Jahren 2000 und 2014 gesunken. Die 5-Jahresüberlebensrate lag in Deutschland bei 11,8%, in den USA mit 12,1% etwas höher [1]. Häufigste Ursache für das maligne Pleuramesotheliom ist Asbest-Exposition [2]. Die Latenzzeit zwischen Exposition und Erkrankung beträgt 20-50 Jahre [3]. Der genaue Pathomechanismus ist nicht	Die weiteren Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
geklärt. Bei mehr als 10% der Pat. mit malignem Pleuramesotheliom wurden prädisponierende Keimbahnmutationen gefunden, u. a. in den Genen von <i>BRCA1/2</i> und <i>PALB2</i> [4].	
3. Stand des Wissens In der Therapie wird zwischen epitheloidem und nicht-epitheloidem Pleuramesotheliom unterschieden [5]. Der Standard in der Therapie des nicht resektablen, nicht-epitheloiden Pleuramesotheliom hatte sich in den letzten Jahren durch die Zulassung von Nivolumab/Ipilimumab geändert. Früher wurde regelhaft die Kombination von Cisplatin plus Pemetrexed eingesetzt. Basis war die Ergebnisse einer 2003 publizierten, randomisierten Studie mit 456 Pat., in der Cisplatin/Pemetrexed gegenüber Cisplatin zur Steigerung der Ansprechrates (41,3 vs 16,7%), zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (5,1 vs 3,9 Monate) und zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit auf 12,1 Monate vs 9,3 Monate (HR 0,77; p=0,020) geführt hatte [6]. Die Hinzunahme von Bevacizumab zur Kombinationschemotherapie führte in einer randomisierten Studie mit 448 Pat. zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit auf 18,8 vs 16,1 Monate (HR 0,77; p=0,0167) [7]. Allerdings wurde für Bevacizumab keine Zulassung in dieser Indikation beantragt und hat sich als Standardtherapie in Deutschland nicht durchgesetzt. Der Standard hat sich 2021 geändert. In der offenen, randomisierten Studie CA209-743 (CheckMate 743) führte die Immuntherapie mit Nivolumab/Ipilimumab gegenüber einer Chemotherapie mit Platinderivaten plus Pemetrexed zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,74; Median 4 Monate) und zur Steigerung der Überlebensrate nach 3 Jahren. Nivolumab/Ipilimumab führte nicht zur Steigerung der Ansprechrates und nicht zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [8]. Pembrolizumab ist ein PD-1-Inhibitor und bereits in multiplen Indikationen zugelassen. Daten zur Erstlinientherapie beim nicht-epitheloiden Pleuramesotheliom sind in Tabelle 2 zusammengefasst. <i>Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Pembrolizumab beim fortgeschrittenen, nicht resektablen, nicht-epitheloiden Pleuramesotheliom</i>	Die weiteren Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)	
KEYNOTE-483, Chu, 2023, []	alle	platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed	platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed + Pembrolizumab	440	29 vs 52 ⁶	7,1 vs 7,1 0,80 p = 0,0194	16,1 vs 17,3 0,79 p = 0,0324	
Phase 2, Dossier	nicht-epitheloid	platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed	platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed + Pembrolizumab	13			5,6 vs 9,1 0,40 p = 0,144	
Phase 3, Dossier	nicht-epitheloid	platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed	platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed + Pembrolizumab	95		4,5 vs 7,1 0,47 p = 0,0003	8,2 vs 12,3 0,57 p = 0,013	
¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie ; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie ; Die in Tabelle 2 zusammengefassten Daten führten zur Zulassung von Pembrolizumab durch die FDA im September 2023, für die Europäische Union (EU) im Februar 2024.								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) mit Nivolumab/Ipilimumab entspricht dem aktuellen Standard. Bei Einsatz einer platinhaltigen Chemotherapie stellt Cisplatin den Standard da, Carboplatin ist die Alternative bei Kontraindikationen gegen Cisplatin.	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 3:</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom; Erstlinientherapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie: – Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab <u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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-

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Neben Pembrolizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den Wirkstoffen Ipilimumab, Nivolumab und Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin zugelassen. zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Nivolumab: Beschluss vom 16.12.2021

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 schriftliche Äußerung der AkdÄ vor. Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Insgesamt ist die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet begrenzt. Relevante Cochrane Reviews oder systematischen Reviews konnten nicht identifiziert werden. Laut der vorliegenden Leitlinie wird für die Erstlinienbehandlung des neu diagnostizierten nicht-epitheloiden Pleuramesothelioms eine Immuntherapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab empfohlen. Die AkdÄ stellt in Ihrer schriftlichen Äußerung hierzu ebenfalls fest, dass der Behandlungsstandard in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms eine primäre Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie mit

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab darstellt. Der G-BA hat mit Beschluss vom 16. Dezember 2021 für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie für Erwachsene mit nicht resezierbarem, malignem Pleuramesotheliom und nicht-epitheloider Tumorhistologie ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Neben Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird in der Leitlinie für die vorliegende Indikation zudem mit schwächerer Empfehlung Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie als weitere Therapieoption benannt. Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie scheidet als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Gesamtbetrachtung wird vom G-BA für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie 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.
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE-843, eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit zwei Studienarmen: - Arm A platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed - Arm B platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed + Pembrolizumab	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 6-7:</i> [...] Für den Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab hat der pharmazeutische

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Therapie mit Pembrolizumab wurde über 2 Jahre, oder bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt. In die Studie wurden nur Pat. in gutem Allgemeinzustand, d. h. ECOG ≤ 1 eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Die Studie wurde in Frankreich, Italien und Kanada durchgeführt. Datenschnitt für die Gesamtüberlebenszeit war der 31. Januar 2022. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [].	Unternehmer die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 483 vorgelegt. Bei der KEYNOTE 483 handelt es sich um eine abgeschlossene, offene, randomisierte Phase-II/III-Studie, in der Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie (Studienarm A) gegenüber Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie (Studienarm B) und gegenüber einer Monotherapie mit Pembrolizumab (Studienarm C) verglichen wurde. Untersucht wurden Erwachsene mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem und/oder metastasierendem malignem Pleuramesotheliom. Für den Phase-II-Studienabschnitt wurden die Studienteilnehmenden im Verhältnis 1:1:1 stratifiziert nach dem histologischen Subtyp (Epitheloid versus Nicht-Epitheloid) in einen von drei Studienarmen randomisiert. Der Phase-II-Studienabschnitt wurde von November 2016 bis September 2022 in 19 Studienzentren in Italien und Kanada durchgeführt. Der Studienarm C wurde nach

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		einer Interimsanalyse im Juli 2021 eingestellt. Anschließend wurde die Studie in eine Phase-III-Studie umgewandelt in der Studienarm A gegenüber Studienarm B verglichen wurde. Der Phase-III-Studienabschnitt wurde zwischen Januar 2017 und November 2024 in 54 Studienzentren in Frankreich, Italien und Kanada durchgeführt. Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse der Phase-II und Phase-III der Studie KEYNOTE 483 für die zulassungskonforme Teilpopulation mit nicht-epitheloidem Subtyp vorgelegt. Aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass dabei 52 Patientinnen und Patienten Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie und 56 Patientinnen und Patienten Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie erhielten. Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse zum finale Datenschnitt vom 16. September 2022 vor. Bewertung:

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Daten der Studie KEYNOTE 483 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die Vergleichsarme der Studie bilden Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie und Pembrolizumab als Monotherapie. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, womit in der Gesamtschau keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vorliegen. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen ist somit nicht belegt.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von KEYNOTE-843. In der zulassungsrelevanten Population wurde die mediane Gesamtüberlebenszeit durch Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,57 verlängert, die mediane Überlebenszeit um 4,1 Monate. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nachhaltig, nach 48 Monaten liegt die Überlebensrate im Pembrolizumab-Arm bei etwa 20%, im Kontrollarm wurden zu diesem Zeitpunkt keine Überlebenden dokumentiert. Eine differenzierte Auflistung der Folgetherapien liegt nicht vor.	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 6-7:</i> [...] Die Daten der Studie KEYNOTE 483 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die Vergleichsarme der Studie bilden Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie und Pembrolizumab als Monotherapie. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, womit in der Gesamtschau keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vorliegen. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen ist somit nicht belegt.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben (PFÜ) / Ansprechrare Das progressionsfreie Überleben war primärer Studienendpunkt. Sie wurde im Pembrolizumab - Arm gegenüber der Chemotherapie signifikant verlängert (Median 2,6 Monate; HR 0,47). In der Gesamtstudie wurde die Ansprechrare durch Pembrolizumab nicht signifikant gesteigert. Für die zulassungsrelevante Patientenpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 6-7:</i> [...] Die Daten der Studie KEYNOTE 483 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die Vergleichsarmer der Studie bilden Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie und Pembrolizumab als Monotherapie. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, womit in der Gesamtschau keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vorliegen. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen ist somit nicht belegt.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Parameter des Patient-Reported Outcome wurden mittels des EORTC QLQ C30 erfasst. Hier zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Phase III der Studie KEYNOTE 483 für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim Globalen Gesundheitsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. Alle anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 6-7:</i> [...] Die Daten der Studie KEYNOTE 483 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die Vergleichsarme der Studie bilden Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie und Pembrolizumab als Monotherapie. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, womit in der Gesamtschau keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vorliegen. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen ist somit nicht belegt.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Die Rate schwerer Therapie-assoziiierter Nebenwirkungen im Grad ≥ 3 lag in den beiden Studienarmen bei 34,8 bzw. 33,3%. Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 32,6% im Pembrolizumab- versus 16,7% im Kontroll-Arm.	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 6-7:</i> [...] Die Daten der Studie KEYNOTE 483 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die Vergleichsarme der Studie bilden Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie und Pembrolizumab als Monotherapie. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, womit in der Gesamtschau keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vorliegen. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen ist somit nicht belegt.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Er fokussiert auf die methodische Frage der Vergleichstherapie. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Pat.-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor. ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab Mesotheliom 1 [10]	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. <i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 6-7:</i> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet: <u>Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom; Erstlinientherapie</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Begründung: Für den Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab hat der pharmazeutische

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Unternehmer die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 483 vorgelegt. Bei der KEYNOTE 483 handelt es sich um eine abgeschlossene, offene, randomisierte Phase-II/III-Studie, in der Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie (Studienarm A) gegenüber Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie (Studienarm B) und gegenüber einer Monotherapie mit Pembrolizumab (Studienarm C) verglichen wurde. Untersucht wurden Erwachsene mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem und/oder metastasierendem malignem Pleuramesotheliom. Für den Phase-II-Studienabschnitt wurden die Studienteilnehmenden im Verhältnis 1:1:1 stratifiziert nach dem histologischen Subtyp (Epitheloid versus Nicht-Epitheloid) in einen von drei Studienarmen randomisiert. Der Phase-II-Studienabschnitt wurde von November 2016 bis September 2022 in 19 Studienzentren in Italien und Kanada durchgeführt. Der Studienarm C wurde nach

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		einer Interimsanalyse im Juli 2021 eingestellt. Anschließend wurde die Studie in eine Phase-III-Studie umgewandelt in der Studienarm A gegenüber Studienarm B verglichen wurde. Der Phase-III-Studienabschnitt wurde zwischen Januar 2017 und November 2024 in 54 Studienzentren in Frankreich, Italien und Kanada durchgeführt. Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse der Phase-II und Phase-III der Studie KEYNOTE 483 für die zulassungskonforme Teilpopulation mit nicht-epitheloidem Subtyp vorgelegt. Aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass dabei 52 Patientinnen und Patienten Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie und 56 Patientinnen und Patienten Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie erhielten. Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse zum finale Datenschnitt vom 16. September 2022 vor. Bewertung:

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Daten der Studie KEYNOTE 483 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die Vergleichsarme der Studie bilden Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie und Pembrolizumab als Monotherapie. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, womit in der Gesamtschau keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vorliegen. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen ist somit nicht belegt.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6. Kombinationstherapie Die Therapie mit Pembrolizumab wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln durchgeführt.	<i>aus den Tragenden Gründen zu 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, S. 6-7:</i> [...] <u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u> <u>Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom; Erstlinientherapie</u> 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 100mg/4ml; Stand: September 2025

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	7. Diskussion Die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim metastasierten Pleuramesotheliom wurde bereits früher belegt. In KEYNOTE-483 zeigte sich eine Überlegenheit der Hinzunahme des Immuncheckpoint-Inhibitors Pembrolizumab zu platinhaltiger Chemotherapie bei Pat. mit nicht-resektablem, nicht-epitheloidem Pleuramesotheliom. Im Rahmen dieses Verfahrens sind folgende Punkte zu diskutieren: <u>Kontrollarm der Zulassungsstudie</u> Der Therapiestandard hat sich im Verlauf der Studie KEYNOTE-483 geändert. Als Standard gilt jetzt die Immuncheckpoint-Inhibitor-Kombination Nivolumab/Ipilimumab []. Daten einer direkt vergleichenden Studie liegen nicht vor. <u>Histologie</u> In die Studie wurde alle Pat. mit Pleuramesotheliom aufgenommen, entsprechend ist auch das Studiendesign mit einer höheren Patientenzahl. Die Zulassung beschränkt sich auf Pat. mit nicht-epitheloidem Pleuramesotheliom. Die Beschränkung der Zulassung durch die EMA ist aufgrund der vorliegenden Daten nachvollziehbar, führt aber angesichts der jetzt eingeschlossenen Patientenzahl zu höherer Unsicherheit.	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung, S. 7:</i> 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 Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der offenen Phase-II/III-Studie KEYNOTE 483 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie gegenüber Pemetrexed in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie und gegenüber einer Monotherapie mit Pembrolizumab verglichen wurde. Beide

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>ESMO MCBS Score</u> Die Bewertung auf der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale ist niedrig. Hintergrund ist, dass die Bewertung auf der Basis publizierter Daten stattfindet, diese liegen für die zulassungsrelevante Studienpopulation nicht vollständig vor, insbesondere auch nicht zu Parametern wie Lebensqualität und PRO. Bei Pat. mit nicht-resektablem, nicht-epitheloidem Pleuramesotheliom und Indikation zur Chemotherapie (d.h. Kontraindikationen gegen eine Immun-Doppeltherapie) ist die Hinzunahme von Pembrolizumab der neue Standard. Für Pat. ohne Indikation zur Chemotherapie ist der Vorteil gegenüber Nivolumab/Ipilimumab nicht belegt.	Vergleichsarme der Studie entsprechen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine geeigneten Daten vor. Im Ergebnis wird festgestellt, dass für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Literaturverzeichnis

1. Sirri E, Kieschke J, Vohmann C et al.: Survival of malignant mesothelioma and other rare thoracic cancers in Germany and the United States: A population-based study. *Int J Cancer* 147:1548-1558, 2020. DOI: [10.1002/ijc.32931](https://doi.org/10.1002/ijc.32931)
2. Janes SM, Alrifai D, Fennell DA: Perspectives on the treatment of malignant pleural mesothelioma. *N Engl J Med* 385:1207-1218, 2021. DOI: [10.1056/NEJMra1912719](https://doi.org/10.1056/NEJMra1912719)
3. Sekido Y: Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis* 34: 1413-1419, 2013. DOI: [10.1056/NEJMra1912719](https://doi.org/10.1056/NEJMra1912719)
4. Panou V, Gadiraju M, Wolin A et al.: Frequency of germline mutations in cancer susceptibility genes in malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 36: 2863-71, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2018.78.5204](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.5204)
5. Metzenmacher M et al.: Pleuramesotheliom. ONKOPEDIA Leitlinie von DGHO, OeGHO, SGH+SSH, November 2023, [Pleuramesotheliom — Onkopedia](#)
6. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al.: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21:2636-2644, 2003. DOI: [10.1200/JCO.2003.11.136](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.11.136)
7. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al.: Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 387:1405-1414, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01238-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01238-6)
8. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet* 397:375-386, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32714-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32714-8)
9. Chu Q, Perrone F, Geillier L et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 402:2295-2306, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)01613-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01613-6)
10. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Pembrolizumab (D-1183)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. September 2025
von 10:00 Uhr bis 10:25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Mark

Frau Frénoy

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)**:

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Griesinger

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Huber

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, heute auch relativ extrem. Einige der Experten begleiten uns fast den ganzen Tag, sodass wir bei verschiedenen Anhörungen das Vergnügen haben. Wir beginnen mit Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 17. Juli 2025, zu der Stellung genommen haben zum einen MSD Sharp & Dohme GmbH, als Fachgesellschaften die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme müssten anwesend sein Frau Dr. Mark und Frau Frénoy, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt – er ist noch nicht da –, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Griesinger und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie Herr Professor Dr. Huber sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Frau Frénoy, Sie haben das Wort.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank, Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, dass wir unsere Perspektive teilen dürfen. Frau Dr. Regina Mark und ich stehen Ihnen heute zur Verfügung, um den Nutzen von Pembrolizumab im nicht-epitheloiden malignen Pleuramesotheliom anhand unseres Dossiers zu erläutern. Das maligne Pleuramesotheliom, kurz auch MPM genannt, ist eine aggressive Krebserkrankung mit einer sehr ungünstigen Prognose. Die Symptome sind sehr unspezifisch, wodurch die Erkrankung meist erst im späten Stadium diagnostiziert werden kann, in dem keine Heilung mehr möglich ist. Die Auswahl an möglichen Therapieoptionen ist begrenzt. Somit besteht nach wie vor ein ungedeckter Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen für das nicht-epitheloide MPM.

Mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie steht nun erstmals eine Immunchemotherapie als Therapieoption zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 483 zeigt signifikante klinische Vorteile unter der Behandlung mit Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie allein, insbesondere eine erhebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens, eine beträchtliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, eine beträchtliche Verbesserung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Hier möchte ich noch kurz zum Thema der zweckmäßigen Vergleichstherapie Stellung nehmen: Als pU begrüßen wir, dass neue Therapieoptionen für die Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehen. Für uns als pharmazeutischer Unternehmer ist dennoch zu bemerken, dass sich solche Veränderungen in mehrjährig laufenden klinischen Studien nicht abbilden lassen. Für unser Dossier konnten wir dementsprechend keine Daten gegenüber der neu bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegen.

Zusammenfassend möchte ich hervorheben, dass die Studie KEYNOTE 483 statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit

Chemotherapie gegenüber dem Studienkomparator zeigt. Wegen der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Daten dieser Studie nicht berücksichtigt. Nichtsdestotrotz: Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie stellt eine wichtige Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit nicht-epitheloiden MPM dar und erweitert das begrenzte Behandlungsspektrum. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns jetzt auf die Fragen und den Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Frénoy, für diese Einführung. Für das Protokoll stelle ich fest, dass sich Herr PD Dr. Eberhardt jetzt auch eingewählt hat. – Die erste Frage geht an die Kliniker. Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme ausgeführt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie, bestehend aus Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften entspricht. Aber darüber hinaus stellen Sie fest, dass bei Patientinnen und Patienten mit Indikation zur Chemotherapie, das heißt, bei denjenigen, die Kontraindikationen gegen Immundoppeltherapien haben, die Hinzunahme von Pembrolizumab den neuen Standard darstelle. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, wie Sie den klinischen Stellenwert von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und der Platin-Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet sehen. Damit sollten wir beginnen. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann die Einführung geben: Die Diskussion, die wir unter uns geführt haben, entspricht auch denen, die die Leitlinien jetzt diskutieren. Wir haben grundsätzlich mehrere Themen. Das erste Thema ist die Differenzierung der Histologie epitheloid gegen nicht-epitheloid. Das zweite ist die klinische Aggressivität des Krankheitsverlaufes und danach die Auswahl der jeweiligen Therapie. Der erste Punkt ist: In der Zulassungsstudie wurde das Gesamtkollektiv der Patienten mit Pleuramesotheliom aufgenommen. Das hat unter anderem dazu geführt, dass es in der ESMO-Bewertung eine sehr niedrige Bewertung für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gibt, weil das Gesamtkollektiv ausgewertet wurde. Entscheidend hier ist die Fokussierung auf die Zulassung des nicht-epitheloiden Pleuramesothelioms.

Das hatten wir, glaube ich, 2021, vor vier Jahren, mit Ihnen diskutiert, wo Nivolumab/Ipilimumab im Vergleich mit Chemotherapie getestet wurde. In unserer Leitlinie empfehlen wir inzwischen Nivolumab/Ipilimumab als Standard. Wir weisen aber darauf hin, dass es eine Gruppe von Patienten mit sehr aggressivem Verlauf gibt, bei denen die Chemotherapie initial initiiert ist, damit einem die Krankheit nicht „wegläuft“, bevor die Immuntherapie funktionieren kann. Deshalb sind wir dankbar, dass es jetzt die Möglichkeit gibt – zugelassen –, diese Chemotherapie-Option, die wirksam, aber bei Weitem nicht perfekt ist, durch einen Immuncheckpoint-Inhibitor zu ergänzen.

Das heißt, wir können jetzt klinisch entscheiden, nehmen wir Chemotherapie, dann würden wir mit Pembrolizumab ergänzen. Dazu passen die Daten, dazu passt die Verlängerung der Überlebenszeit, auch des progressionsfreien Überlebens. Wenn wir aber die Option nehmen, dass wir mit einer Immuntherapie anfangen wollen, auch nicht unter massivem Druck sind, für die Chemotherapie schnell eine Remission zu erzielen, dann bleibt weiterhin der Standard mit Nivolumab/Ipilimumab. Das heißt, wir haben jetzt die Möglichkeit, auszuwählen. Ich kann die Leitlinie noch nicht vorhersehen, aber vermutlich werden wir eine Oder-Funktion einbauen, wo wir sagen, klinisch darf entschieden werden, wonach wir vorgehen. Insofern ist das für uns eine Erweiterung.

Wir müssen trotzdem sagen, und deshalb kann man die ESMO-Bewertung gut nachvollziehen, dass es immer noch eine schwierige Krankheit ist. Wir sehen trotz der Verlängerung der Überlebenszeit, dass sich der Median der verlängerten Überlebenszeit im Bereich von Monaten abspielt. Wir müssen mit größtem Interesse darauf schauen, ob wir eventuell auch bei dieser Studie langfristig ein Plateau sehen, wie wir es bei einigen Immuntherapien gesehen haben. Das wäre der große Gewinn, den wir erwarten würden. Ich glaube, wir können damit

rechnen, dass so ein Plateau kommen wird, aber wo das liegen wird, wissen wir noch nicht. – Das ist die Reflexion unserer Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Huber, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Ja, ich wollte nur ergänzen, dass wir die Schwierigkeit haben, nicht-epitheloides Mesotheliom ist eine sehr kleine Gruppe. Von daher ist es wirklich schwierig, nur für diese Gruppe große randomisierte Studien durchzuführen. Der zweite Punkt ist, dass der individuelle Verlauf beim Mesotheliom extrem unterschiedlich ist. Das heißt, wir sehen mehr oder minder alles: einen rasch progredienten Verlauf, einen langen Verlauf, ein spätes Rezidiv, und deshalb ist es, denke ich, sinnvoll, dass wir verschiedene Therapieoptionen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huber. – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann das nur voll unterstützen, was Professor Wörmann und Professor Huber gesagt haben. Es ist für uns tatsächlich eine wichtige Option. Wir haben momentan etwas weniger Patienten mit Pleuramesotheliom. Das heißt, wir haben auch insgesamt weniger Patienten mit dem nicht epithelialen, und wir haben ältere Patienten. Das ist eine Entwicklung, die wir so nicht vorhersehen konnten. Ich weiß nicht, ob wir das hier schon einmal so betont haben, aber die Kombination mit Nivolumab und Ipilimumab ist nicht untoxisch. Wir zucken immer ein wenig davor zurück, obwohl die Daten wirklich sehr gut sind, das muss man schon sagen. Aber sie ist toxisch. Unter dem Aspekt ist es wirklich sehr gut, dass wir die Möglichkeit haben, wie Bernhard Wörmann es sagte, vor allen Dingen, wenn die Krankheit sehr aktiv und sehr aggressiv ist, eine Alternative zur Chemotherapie plus Pembrolizumab haben. Das wollte ich nur ergänzen. Das ist eine klinische Entscheidung, die für uns in der Praxis manchmal für eine Therapie-Individualisierung sehr wichtig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eberhardt. Dann schaue ich in die Runde. Bänke, Patientenvertretung, IQWiG – wer hat Fragen? – Herr Broicher von der KBV, bitte.

Herr Broicher: Ich habe eine Rückfrage an die Kliniker. Wie ich Herrn Wörmann verstanden habe, wäre es so, dass bei einem sehr aggressiven Verlauf zuerst die Chemotherapie gegeben würde und dann gefolgt von Nivolumab/Ipilimumab. Oder wie würden Sie in dieser Situation behandeln? Wäre dann aus der Studie möglicherweise eine Subpopulation herauszuziehen, für die die Chemotherapie eine geeignete Vergleichstherapie darstellen würde? Könnten Sie dazu noch ausführen, bitte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Broicher. Wer möchte antworten? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das beantworten. Wir haben uns in unserer Leitlinie genau diese Option offengehalten. Wir denken, dass der Standard ist, dass, wenn man beides zusammen macht, Immuncheckpoint-Inhibitor und Chemotherapie die Option ist. Der Punkt war, das haben wir auch schon geschrieben, dass es bei sehr aggressiven Verläufen in der Tat eine Chemotherapieoption gibt. Insofern kann ich Ihre Frage beantworten. Dann sehen wir Patienten, bei denen wir nicht mit Nivolumab/Ipilimumab anfangen möchten. Herr Eberhardt hat es eben gesagt, wenn Sie einen Patienten mit sehr aggressivem Verlauf haben, obendrein noch die Immuncheckpoint-Nebenwirkung, die eine ganze Reihe von Autoimmunphänomenen, potenziell sogar der Lunge beinhalten, dann ist das eine Gruppe, bei der wir uns auch heute für Chemotherapie entscheiden würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Broicher, beantwortet das Ihre Frage?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich kurz ergänzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es tut uns leid – Herr Eberhardt hat es eben sehr vorsichtig ausgedrückt –, dass das so ein extrem breites Patientenkollektiv ist und wenn dann nur eine Vergleichstherapie definiert wird. Wir haben vorher schon eine Stellungnahme und Expertise dazu abgeben und auf die Heterogenität hingewiesen. Wenn wir in Zahlen antworten, dann wird die große Menge in den jetzt von uns angegebenen Standard hineinpassen, nämlich mit Nivolumab/Ipilimumab, aber nicht 100 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Broicher.

Herr Broicher: Eine Nachfrage hätte ich: Könnte man diese Patienten aus einer Studie herausselektieren? Hätten Sie Kriterien, nach denen es möglich wäre, so etwas zu machen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich das an Herrn Eberhardt weitergeben? Es ist das letzte Mal, dass ich das sage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Eberhardt, jetzt müssen Sie irgendwie reagieren.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Das ist eine kleine Gruppe und eine sehr individuelle Entscheidung. Da muss man das Komorbiditätsprofil, die ganze Situation und den Krankheitsverlauf, auch die Krankheitsdynamik sehen. Die Krankheitsdynamik muss man bei den Patienten die letzten Monate oder so berücksichtigen. Es ist in der Tat so, wie Professor Wörmann gesagt hat, wenn Sie sich im Gesamtkollektiv die Kurve für Nivolumab/Ipilimumab alleine anschauen, dann hat die ungefähr nach vier Monaten eine Überschneidung. Das heißt, es gibt einen Teil von Patienten, der initial unter Nivolumab/Ipilimumab sozusagen schneller stirbt. Das sind die mit dem schnellen, aggressiven Verlauf, die die Chemotherapie brauchen. Damals war Chemotherapie die Vergleichstherapie. Das ist eine ganz schwierige Entscheidung. Das macht man im Einzelfall. Weil das zu wenig Patienten sind, bekommt man das nicht auf eine Evidenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Broicher?

Herr Broicher: Danke schön. Ich hätte noch eine weitere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Broicher: Wie groß ist die Population der nicht-epitheloiden Patienten?

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Das dürften ungefähr 15 Prozent sein, wenn überhaupt. Die alte Klassifikation war noch biphasig. Das heißt, da gibt es auch Mischanteile. Das liegt ein wenig daran, wie viel Material man von der initialen Thorakoskopie bekommen hat. Das ist auch in der Leitlinie zum Mesotheliom, die wir mittlerweile auch von der Onkopedia haben, dass das Material am besten thorakoskopisch gewonnen wird. Früher hat man immer mit so einer Nadel „herumgefummelt“. Das haben wir abgeschafft. Wir haben gesagt, es muss thorakoskopisch sein, damit man eine wirkliche Histologie bekommen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Professor Huber, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Ich will nur noch sagen, wir haben in Deutschland eine Inzidenz, die irgendwo im 1.000er, 2.000er Bereich liegt. Maximal 20 Prozent davon sind nicht-epitheloide Mesotheliome. Wir haben auch das Problem, dass das Patienten sind, die nicht primär einen kurativen Ansatz haben. Das heißt, hier ist die Diagnostik oft gar nicht so banal. Thorakoskopie ist ideal, aber nicht immer und vor allem nicht an allen Stellen durchführbar. Das heißt, wir haben da auch diese Mischtypen, bei denen es tatsächlich schwierig ist, welchen Anteil man gerade erwisch hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huber. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zu den Zahlen: Die Gesamtstudie hatte 440 Patienten, aufgenommen, davon waren 95 in der Epitheloid-Gruppe. Das wären jetzt zwischen 20 und 25 Prozent, wenn man bedenkt, dass das in der Studie vielleicht eine kleine Anreicherung dieser Patienten ist. Daher sind das genau die Zahlen, die wir eben hier diskutiert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich will für das Protokoll noch sagen, dass Herr Professor Griesinger genickt hat, als Herr Dr. Eberhardt eben von circa 15 sprach, damit wir das noch als Unterstützung im Protokoll haben. Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Danke, das ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. Keiner mehr? – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Vielleicht sollte man auf eine Sache noch hinweisen. Das führt jetzt hier ein wenig weg, aber es gibt eine Gruppe von Patienten, die als Mesotheliom diagnostiziert werden, aber wir können nicht hundertprozentig sagen, wo das Mesotheliom herkommt. Ist es ein peritoneales Mesotheliom oder ist es ein pulmonales oder pleurales Mesotheliom? Es gibt die Metastasierung auch von der Pleura ins Peritoneum. Also da gibt es auch noch eine gewisse Unsicherheit beim Mesotheliom. Daran muss man immer denken. Das ist zwar noch viel seltener, aber auch das sind Patienten, die man in einer solchen Situation sieht. Das sollte man vielleicht hier erwähnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Marx vom GKV-SV, bitte.

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage an den pU. Ich möchte wissen, warum der pU entschieden hat, hier keinen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber dem Brückenkomparator Platin-Chemotherapie mit Pemetrexed vorzulegen. Das wäre möglich gewesen. Die Daten liegen vor und wurden auch von uns bewertet. Es war eine bewusste Entscheidung, es so nicht aufzubereiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Frau Mark, bitte.

Frau Dr. Mark (MSD): Vielen Dank, das möchte ich gerne beantworten. Uns wurde der Wechsel der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Ipilimumab und Nivolumab mit der Publikation der Nutzenbewertung bekannt. Aus Zeitgründen konnten wir dementsprechend keinen indirekten Vergleich mehr durchführen und einreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marx?

Herr Dr. Marx: Ich nehme das einmal so an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Danke. Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann sind wir mit der Anhörung überraschenderweise sehr schnell durch. Frau Frénoy oder Frau Mark, möchten Sie noch einmal kurz zusammenfassen oder zwei, drei Punkte hervorheben, die für Sie besonders wichtig sind? Danach würden wir die Anhörung beenden.

Frau Frénoy (MSD): Das mache ich gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Frénoy.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank für den Austausch heute. Wir haben es sehr deutlich von den Klinikern gehört, Patientinnen und Patienten mit dieser Krankheit, mit der nicht-epitheloiden MPM, brauchen Behandlungsalternativen. Mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie steht nun erstmals eine als gut verträglich geltende Immunchemotherapie als Therapieoption für Patientinnen und Patienten zur Verfügung. Wir haben es sehr klar gehört, es gibt eine spezifische Gruppe von Patientinnen und Patienten mit diesem sehr aggressiven Verlauf. Die brauchen Chemotherapie, und die Kliniker haben bestätigt, diese wichtige Option mit Pembrolizumab steht nun für diese Fälle zur Verfügung.

Die Daten, die wir in unserer Studie 483 gegenüber der Chemotherapie vorgelegt haben, zeigen deutliche Vorteile von Pembrolizumab in den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie stellt somit eine wichtige Therapieoption im Anwendungsgebiet dar. – Wir bedanken uns an dieser Stelle für den Austausch und wünschen Ihnen weiterhin gute Beratung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihre Kollegin und natürlich an die vier Kliniker. Wir sehen uns bei der nächsten Anhörung schon wieder. Ich muss jetzt leider eine halbe Stunde unterbrechen, weil die Teilnehmer für die nächste Anhörung, also die pharmazeutischen Unternehmer und die sonstigen Stellungnehmer, erst für 11 Uhr geladen sind. Ich unterbreche die Sitzung bis 11 Uhr und dann machen wir weiter. Bis dann.

Schluss der Anhörung: 10:25 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-072-z Pembrolizumab

Stand: April 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Pembrolizumab

[in Kombination mit Pemetrexed mit Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des malignen Pleuramesothelioms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Nivolumab: Beschluss vom 16.12.2021
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie ist für die Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit einem nicht-resezierbaren, nicht-epitheloiden malignen Pleuramesotheliom angezeigt.
Ipilimumab L01XC11 Yervoy	<u>Malignes Pleuramesotheliom (MPM)</u> Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert.
Nivolumab L01XC17 Opdivo	<u>Malignes Pleuramesotheliom (MPM)</u> Opdivo ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert.
Pemetrexed L01LA04 generisch	<u>Malignes Pleuramesotheliom</u> Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin ist angezeigt zur Behandlung von chemo-naiven Patienten mit inoperablem malignem Pleuramesotheliom.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-072-z (Beratung nach § 35a SGB V)
Pembrolizumab**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. April 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	12
Referenzen	15

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CP	Cisplatin plus Pemetrexed
CPP	Cisplatin and Pemetrexed plus Pembrolizumab
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MPM	Malignant pleural mesothelioma
MSI	microsatellite instability
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PFS	Progressionsfreies Überleben
PM	Pleural Mesothelioma
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TMB	Tumor Mutational Burden
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, nicht epitheloiden malignen Pleuramesothelioms.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Pleuramesotheliom durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 18.03.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 512 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurde insgesamt 1 Referenz eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten CR identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

Kindler HL et al., 2025 [1].

American Society of Clinical Oncology

Treatment of Pleural Mesothelioma: ASCO Guideline Update

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline update focuses on four key areas: the role of surgery, new systemic treatments, pathologic insights, and germline testing.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der Leitlinie aus dem Jahr 2018

- Repräsentatives Gremium: multidisziplinäres Expertengremium + Patientenvertretung
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic review of PubMed (January 2016-June 2024)

LoE

- Cochrane risk of bias

GoR

- GRADE

Sonstige methodische Hinweise

Hinweis: Die Empfehlungen 4.13 bis 4.16 bestanden bereits in der originalen Leitlinie von 2018. Alle weiteren Empfehlungen sind neu mit dem Update von 2025 hinzugekommen.

How do clinicians integrate immunotherapy into the treatment paradigm?

3.1. In patients with newly diagnosed pleural mesothelioma, ipilimumab plus nivolumab immunotherapy should be offered as a first-line systemic treatment option. (Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong)

On the basis of the results of the CheckMate 743 trial, this regimen became only the second regimen approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for PM.²⁸ This global open-label phase III study randomly assigned 605 patients with previously untreated, unresectable PM to either 2 years of immunotherapy with nivolumab plus ipilimumab or six cycles of chemotherapy with pemetrexed plus either cisplatin or carboplatin. The primary end point was OS.

At a median follow-up of 29.7 months, nivolumab plus ipilimumab significantly improved median OS compared with chemotherapy (18.1 months v 14.1 months; HR, 0.74; P 5 .0020). The 2-year OS rates were also superior for immunotherapy (41% v 27%). OS was improved with nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy across histologic subtypes. Patient-reported outcome data assessed using EuroQol 5-dimensional (EQ-5D) and Lung Cancer Symptom Scale- Mesothelioma (LCSS-Meso) measures further support the use of immunotherapy over chemotherapy in patients with previously untreated

mesothelioma. In the CheckMate 743 trial, treatment with nivolumab plus ipilimumab delayed the time to definitive deterioration in health-related quality of life, HR 0.52, and showed a trend in symptom delay when compared with chemotherapy.²⁷

27. Scherpereel A, Antonia S, Bautista Y, et al: First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma: Patient-reported outcomes in CheckMate 743. *Lung Cancer* 167:8-16, 2022

28. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al: First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 397:375-386, 2021

3.2. In patients with newly diagnosed nonepithelioid mesothelioma, ipilimumab plus nivolumab immunotherapy should be offered as the recommended first-line treatment. (Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong)

As discussed in the 2018 guideline, and in the Pathology section of the current update, the three principal histologic subtypes of mesothelioma, epithelioid, biphasic, and sarcomatoid, have prognostic significance. The results of the CheckMate 743 trial demonstrate that histologic subtype also has treatment implications regarding the choice of systemic therapy. While CheckMate 743 demonstrated an OS benefit across histology favoring ipilimumab plus nivolumab versus platinum pemetrexed, the findings by histologic subtype were striking. Patients with epithelioid tumors had a median survival of 18.7 months when treated with ipilimumab plus nivolumab and 16.5 months (HR, 0.86) when treated with chemotherapy. Patients with nonepithelioid (sarcomatoid or biphasic) tumors had a median survival of 18.1 months when treated with ipilimumab plus nivolumab versus 8.8 months when treated with chemotherapy (HR, 0.46).²⁸

Thus, for patients with previously untreated nonepithelioid mesothelioma, first-line ipilimumab nivolumab is recommended as the preferred treatment option for patients without contraindications to immunotherapy, because of the marked improvement in OS with immunotherapy observed in the CheckMate 743 trial.

28. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al: First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 397:375-386, 2021

3.4. In patients with newly diagnosed pleural mesothelioma (epithelioid or nonepithelioid), chemoimmunotherapy with pembrolizumab and pemetrexed plus platinum-based chemotherapy may be offered as a first-line systemic treatment option. (Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong)

Three multicenter, single-arm phase II trials have assessed chemoimmunotherapy in patients with treatment-naïve mesothelioma.^{34,43,44} The US phase II PrE0505 trial evaluated the combination of platinum-pemetrexed with the anti-PD-L1 antibody durvalumab in 55 patients with previously untreated PM. Patients received four to six cycles of chemotherapy plus durvalumab, followed by durvalumab maintenance for up to 1 year of total treatment or until disease progression. The primary end point of OS was met, achieving a median OS of 20.1 months. The ORR was 56.4%. All adverse events because of immunotherapy were grade 2 or less. There was no correlation between tumor PD-L1 expression and treatment outcome. In an exploratory analysis, a significant difference in response rate, PFS, and OS by histology was observed, favoring the epithelioid subtype.³⁴ The Australian phase II DREAM trial evaluated the same regimen in 55 patients. The study met its primary end point, PFS at 6 months, with 57% of patients progression-free at 6 months.⁴⁴ The phase II Japanese JME-001 trial assessed the combination of pemetrexed plus cisplatin plus nivolumab for four to six cycles, followed by nivolumab maintenance until disease progression in 18 patients. The primary end point, ORR, was met, with an ORR of 77.8%. The median OS was 20.8 months, and the 6-month PFS was 69%.⁴³

In the phase II Canadian Cancer Trials Group IND.227 trial, 60 patients with previously untreated PM were stratified by histology and randomly assigned 1:1:1 to cisplatin plus pemetrexed (CP), cisplatin and pemetrexed plus pembrolizumab (CPP), or pembrolizumab (P) alone. The primary end point was PFS. Accrual to the single-agent arm was halted after it failed to meet the 16-week disease control rate specified by the interim analysis. PFS was similar between arms (6.7, 6.8, and 5.26 months, for CP, CPP, and P, respectively, *P* 5.29). Grade 3 or higher toxicity was greater in the chemotherapy-containing arms. ORRs

(19%, 47%, and 13% for CP, CPP, and P, respectively) and median OS (8.9, 19.8, and 17.5 months for CP, CPP, and P, respectively) favored the chemoimmunotherapy arm.²⁶

This study was subsequently amended to become a phase III, open-label international trial in 440 patients. Patients were randomly assigned to receive pemetrexed plus cisplatin or carboplatin for up to six cycles, with or without pembrolizumab given for up to 2 years. The primary end point was OS. The addition of pembrolizumab to pemetrexed + platinum chemotherapy resulted in an improvement in median OS when compared with chemotherapy alone (17.3 v 16.1 months; HR, 0.79; two-sided P = .0324). This was observed in patients with both epithelioid (19.8 v 18.2 months; HR, 0.89) and nonepithelioid histology (12.3 v 8.2 months; HR, 0.57). The 3-year OS rate was also superior for chemoimmunotherapy (25% v 17%), as well as among patients with both epithelioid (26% v 20%) and nonepithelioid histologic subtypes (23% v 7%). Although there was no difference in median PFS between arms (7.13 v 7.16 months), the HR for progression or death favored the chemoimmunotherapy arm (HR, 0.80, stratified log rank P = .0372). The triplet regimen also yielded a much higher ORR (62% v 38%; odds ratio, 2.70; P < .0001). Grade 3 or higher treatment-related toxicity were more frequent in the combination arm (27% v 15%, respectively).³³

In September 2024, the FDA approved the regimen of pembrolizumab with pemetrexed plus platinum-based chemotherapy as a first-line treatment option for patients with unresectable advanced or metastatic PM. The open-label, randomized phase III ETOP BEAT-meso trial similarly compared pemetrexed, carboplatin, and bevacizumab with or without the addition of atezolizumab in 400 patients with previously untreated PM. Although there was a significant improvement in PFS and response duration in the experimental arm, this did not translate into a statistically significant improvement in the primary end point of OS. Patients with nonepithelioid histology in the experimental arm also experienced an improvement in PFS and OS. Further details should become available on publication of this trial.¹²¹

26. Piccirillo MC, Chu Q, Bradbury P, et al: Brief report: Canadian Cancer Trials Group IND.227: A phase 2 randomized study of pembrolizumab in patients with advanced malignant pleural mesothelioma (NCT02784171). *J Thorac Oncol* 18:813-819, 2023

33. Chu Q, Perrone F, Greillier L, et al: Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 402:2295-2306, 2023

34. Forde PM, Anagnostou V, Sun Z, et al: Durvalumab with platinum-pemetrexed for unresectable pleural mesothelioma: Survival, genomic and immunologic analyses from the phase 2 PrE0505 trial. *Nat Med* 27:1910-1920, 2021

43. Miyamoto Y, Kozuki T, Aoe K, et al: JME-001 phase II trial of first-line combination chemotherapy with cisplatin, pemetrexed, and nivolumab for unresectable malignant pleural mesothelioma. *J Immunother Cancer* 9:e003288, 2021

44. Nowak AK, Lesterhuis WJ, Kok PS, et al: Durvalumab with first-line chemotherapy in previously untreated malignant pleural mesothelioma (DREAM): A multicentre, single-arm, phase 2 trial with a safety run-in. *Lancet Oncol* 21:1213-1223, 2020

121. Popat S, Felip E, Dafni U, et al: BEAT-meso: A randomized phase III study of bevacizumab (B) and standard chemotherapy (C) with or without atezolizumab (A), as first-line treatment (TX) for advanced pleural mesothelioma (PM)—Results from the ETOP 13-18 trial. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 17; abstr LBA8002)

3.5. PD-L1, TMB, or MSI should not be used to determine choice of chemotherapy or immunotherapy in patients with pleural mesothelioma. (Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Conditional)

In contrast to many other tumor types, the impact of tumor PD-L1 status on prognosis and response to anti-PD-1 immunotherapy in mesothelioma is unclear. A systematic review of clinical trials in mesothelioma reported that PD-L1-positive tumors might have a poorer prognosis when treated with nonimmunotherapy treatments.¹¹⁷ In the CheckMate 743 trial, PD-L1 status was not a stratification variable. The magnitude of benefit from immunotherapy (versus chemotherapy) was greater in those patients with tumor PD-L1 expression of 1% or higher (HR, 0.69) compared with patients whose tumor expression was <1% (HR, 0.94). Median OS, however, was similar among patients treated with ipilimumab plus nivolumab regardless of the tumor PD-L1 expression level.²⁸

PD-L1 expression also does not appear to predict clinical benefit from the combination of immunotherapy and chemotherapy. In the PrE0505 and DREAM trials (both examining the use of platinum pemetrexed plus durvalumab), PD-L1 expression did not appear to predict benefit from immunotherapy.^{34,44} Similarly,

in the phase III IND227 trial (platinum pemetrexed with or without pembrolizumab), there was also no indication that PD-L1 expression was predictive of benefit from immunotherapy.³³

Mesothelioma usually has a very low mutational burden, and the prognostic or predictive value of tumor mutational burden (TMB) in mesothelioma is yet to be shown. In the PrE0505 study, while overall TMB was not predictive of benefit from chemotherapy plus durvalumab, there was a suggestion that persistent mutation burden (higher numbers of mutations that led to neoantigens less likely to be recognized and eliminated by the host immune system) may predict benefit from immunotherapy; however, this finding requires further validation.^{34,118} Anti-PD-(L)1 immunotherapy has demonstrated efficacy in tumors with high levels of microsatellite instability (MSI); however, few (eg, 4 of 233, 1.7%) patients with mesothelioma have been included in prospective studies.¹¹⁹ Conversely, large retrospective analyses have reported that MSI is very rare in mesothelioma.¹²⁰

Thus, at present, there is insufficient evidence to support the use of PD-L1 status or TMB in the selection of patients with mesothelioma for treatment with immunotherapy. In the rare situation of mesothelioma with MSI, such patients should be considered for treatment with immunotherapy in the absence of any contraindication.

28. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al: First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 397:375-386, 2021

33. Chu Q, Perrone F, Greillier L, et al: Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 402:2295-2306, 2023

34. Forde PM, Anagnostou V, Sun Z, et al: Durvalumab with platinum-pemetrexed for unresectable pleural mesothelioma: Survival, genomic and immunologic analyses from the phase 2 PrE0505 trial. *Nat Med* 27:1910-1920, 2021

117. Mansfield AS, Brown RJ, Sammon C, et al: The predictive and prognostic nature of programmed death-ligand 1 in malignant pleural mesothelioma: A systematic literature review. *JTO Clin Res Rep* 3:100315, 2022

118. Niknafs N, Balan A, Cherry C, et al: Persistent mutation burden drives sustained anti-tumor immune responses. *Nat Med* 29:440-449, 2023

119. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al: Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 38:1-10, 2020

120. Arulananda S, Thapa B, Walkiewicz M, et al: Mismatch repair protein defects and microsatellite instability in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 13:1588-1594, 2018

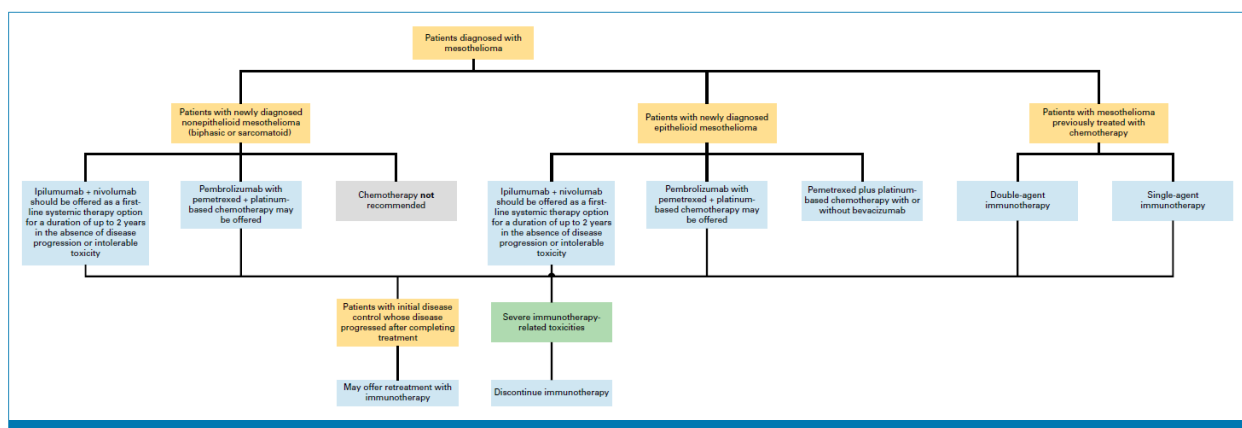


FIG 4. Integration of immunotherapy in treatment paradigm.

How do clinicians integrate chemotherapy into the treatment paradigm?

4.2. In patients with nonepithelioid histology who have not received any prior systemic therapy, chemotherapy should not be offered unless there are medical contraindications to immunotherapy. (Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong)

4.3. In patients with newly diagnosed pleural mesothelioma (epithelioid or nonepithelioid), chemoimmunotherapy with pembrolizumab and pemetrexed plus platinum-based chemotherapy may be offered as a first-line systemic treatment option. (Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong)

4.4. In patients with nonepithelioid histology who have not received any prior systemic therapy and are not candidates for immunotherapy, the addition of pegargiminase to pemetrexed plus platinum chemotherapy may be offered as a treatment option. (Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Conditional)

Pemetrexed+cisplatin chemotherapy improves OS (HR, 0.77; P 5 .20), compared with single-agent cisplatin in patients with PM who have not received previous systemic therapy.⁵⁷ The addition of bevacizumab to pemetrexed + cisplatin further improves OS (HR, 0.77 [95% CI, 0.62 to 0.95]; P 5 .0167).⁵⁸ The CheckMate 743 trial demonstrated that ipilimumab + nivolumab immunotherapy increased OS compared with pemetrexed + platinum chemotherapy, but with a differential effect by histology.²⁸ The magnitude of the OS benefit was greater for patients with nonepithelioid mesothelioma (epithelioid: HR, 0.86 [95% CI, 0.69 to 1.08]; nonepithelioid HR, 0.46 [95% CI, 0.31 to 0.68]). This benefit was driven by the poor outcome from chemotherapy in nonepithelioid mesothelioma, with a median OS of 8.8 months for patients with nonepithelioid histology who received chemotherapy compared with 16.5 months for patients with epithelioid histology.

On the basis of these data, in patients with epithelioid histology, pemetrexed + platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab may be offered as a first-line systemic treatment option. In patients with nonepithelioid histology who have not received any previous systemic therapy, chemotherapy should not be offered unless there are medical contraindications to immunotherapy. In patients with nonepithelioid histology who have not received any previous systemic therapy and are not candidates for immunotherapy, the addition of pegargiminase to pemetrexed + platinum chemotherapy may be offered as a treatment option. This is based on the rationale that tumors that have loss of argininosuccinate synthetase 1 (ASS1) are dependent on arginine for survival and may be sensitive to strategies that result in amino acid deprivation. In preclinical models, pegargiminase, which degrades arginine into ammonia and citrulline, is cytotoxic in ASS1-deficient cancers such as mesothelioma. Pegargiminase is thought to sensitize mesothelioma to pemetrexed by suppressing de novo synthesis and salvage of thymidine.⁵³

In the phase II/III ATOMIC-Meso trial, 249 patients with previously untreated nonepithelioid PM were randomly assigned to receive four to six cycles of pemetrexed and cisplatin or carboplatin, given with intramuscular pegylated arginine deiminase (ADI-PEG20, pegargiminase) or placebo, followed by maintenance pegargiminase or placebo for up to 2 years until progression. The primary end point was OS.⁵³ When compared with chemotherapy plus placebo, the addition of pegargiminase to pemetrexed + platinum led to an improvement in median OS (7.7 v 9.3 months; HR for death, 0.71; P 5 .02) and PFS (5.6 v 6.2 months; HR, 0.64; P 5 .02). Three-year survival was also superior in the pegargiminase arm (3.3 v 11.9%). Response rates were similar between arms. Treatment-related grade 3 or higher toxicity was greater in the combination arm (16.9% v 28.8%), primarily because of myelosuppression.

No trials which compare pegargiminase plus pemetrexed + platinum with ipilimumab + nivolumab in patients with nonepithelioid PM have been performed.

53. Szlosarek PW, Creelan BC, Sarkodie T, et al: Pegargiminase plus first-line chemotherapy in patients with nonepithelioid pleural mesothelioma: The ATOMIC-meso randomized clinical trial. JAMA Oncol 10:475-483, 2024

57. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 41:2125-2133, 2023

58. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al: Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 387:1405-1414, 2016

28. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al: First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 397:375-386, 2021

4.5. There is insufficient evidence to make a recommendation on the addition of TTFIELDS to pemetrexed plus platinum-based chemotherapy. (Evidence quality: Very Low; Strength of recommendation: NA)

4.13. Systemic therapy (chemotherapy and/or immunotherapy) should be offered to patients with mesothelioma because it improves survival and quality of life. (Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong)

4.15. Selected patients with a poor PS (2) may be offered single-agent palliative chemotherapy or palliative care alone. Patients with a PS of 3 or greater should receive palliative care. (Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Strong)

4.16. Bevacizumab is not recommended for patients with PS ≥ 2 , substantial cardiovascular comorbidity, uncontrolled hypertension, age >75 years, bleeding or clotting risk, or other contraindications to bevacizumab. (Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong)

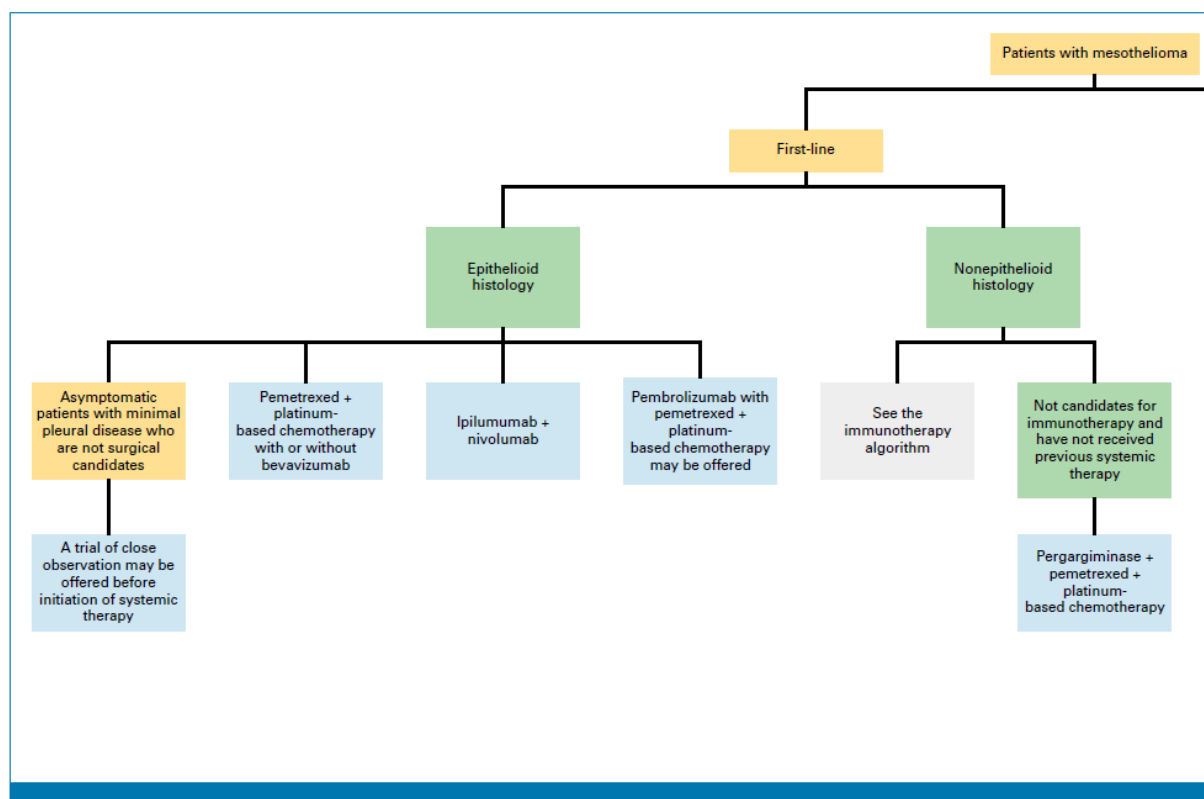


FIG 5. Integration of chemotherapy in treatment paradigm.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2025)
am 13.03.2025**

#	Suchschritt
1	[mh "Mesothelioma"]
2	[mh "Pleural Neoplasms"]
3	Mesothel*:ti,ab,kw
4	Pleura*:ti,ab,kw
5	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
6	#4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews
9	#7 with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present, in Cochrane Reviews
10	#8 NOT #9

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 13.03.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	"Mesothelioma" [mh]
2	"Pleural Neoplasms" [mh]
3	Mesothel*[tiab]
4	Pleura*[tiab]
5	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]
6	#4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6

#	Suchschritt
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
11	(#7) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
12	(#11) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
15	(#14) NOT (#10)
16	(#15) AND ("2023/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
17	#15 NOT #16

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 18.03.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Kindler HL, Ismaila N, Bazhenova L, Chu Q, Churpek JE, Dagogo-Jack I, et al.** Treatment of pleural mesothelioma: ASCO guideline update. J Clin Oncol 2025;43(8):1006-1038.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-072-z

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	8. April 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren, nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Der Behandlungsstandard in dieser Indikation in Deutschland ist eine primäre Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipililumab bis zum Progress oder toxisitätsbedingtem Abbruch. Grundlage dieser auch in Deutschland gängigen Praxis sind die Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie CheckMate 743 (1) zum Vergleich alleiniger Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipililumab bis maximal zwei Jahre versus Platin (Cis- oder Carboplatin) plus Pemetrexed über sechs Zyklen. Nach einem medianen Follow-up von 30 Monaten war das mediane Überleben in der Immuncheckpoint-Inhibitor-Gruppe mit 18,1 Monaten signifikant besser gegenüber der Kontrollgruppe mit 14,1 Monaten (HR 0,74; p = 0,002). Auch die 2-Jahres-Überlebensraten waren mit 41 % versus 27 % gebessert. Der Überlebensvorteil war in allen histologischen Subgruppen nachweisbar. Am ausgeprägtesten war der Überlebensvorteil in der Gruppe mit nichtepithelialer Histologie mit einem medianen Überleben von 18,1 Monaten unter Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie versus 8,8 Monaten unter Chemotherapie (HR 0,46). Auch in Bezug auf PROM (patient reported outcome measures) wie krankheitsassoziierte Symptome und Lebensqualitätsdaten war unter der Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie ein Vorteil gegenüber der Chemotherapie zu verzeichnen mit einer in der Regel verbesserten Verträglichkeit. Die Ergebnisse haben entsprechende Berücksichtigung in den aktuellen Leitlinien gefunden (2, 3). Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>

Lediglich bei Kontraindikationen gegen eine primäre Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie, was selten der Fall ist, wäre als Alternativoption die Kombination aus Platin (Cis- oder Carboplatin) mit Pemetrexed in Erwägung zu ziehen.

Referenzliste:

1. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* (London, England) 2021; 397(10272):375–86. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32714-8.
2. Kindler HL, Ismaila N, Bazhenova L, Chu Q, Churpek JE, Dagogo-Jack I et al. Treatment of Pleural Mesothelioma: ASCO Guideline Update. *JCO* 2025; 43(8):1006–38. doi: 10.1200/JCO-24-02425.
3. Metzenmacher M, Aigner C, Curioni-Fontecedro A, Grohé C, Gütz S, Hagemeyer O et al. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (Hrsg.) Pleuramesotheliom. Onkopedia-Leitlinie; November 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pleuramesotheliom/@@guideline/html/index.html>.