

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab

Vom 4. Februar 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	23
4. Verfahrensablauf	23

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Pembrolizumab ist der 15. August 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 17. August 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Oktober 2015 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

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) gemäß Fachinformation:

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen ist:

Nicht vorbehandelte Patienten:

Für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Vemurafenib

Für Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Ipilimumab

Vorbehandelte Patienten:

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Neben Pembrolizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Cobimetinib (in Kombination mit Vemurafenib), Dabrafenib (als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib), Dacarbacin, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab, Trametinib (als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib), Vemurafenib

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung des Melanoms grundsätzlich die Resektion und/oder die Strahlentherapie in Betracht. Patienten, für welche die Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird zudem davon ausgegangen, dass eine Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die Resektion und/oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.

- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Dabrafenib: Beschluss vom 3. April 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Ipilimumab: Beschluss vom 2. August 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 5. Juni 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Nivolumab: Beschluss vom 7. Januar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Vemurafenib: Beschluss vom 6. September 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Vemurafenib (erneute Bewertung nach Fristablauf): Beschluss vom 6. März 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Interleukin-2: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 05. Mai 2015): Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen

Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Diesbezüglich ist festzustellen, dass die verfügbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, insbesondere auf der Evidenzstufe von systematischen Reviews.

Für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen stehen mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib nach Zulassungsstatus und vorliegender Evidenz zwei Therapieoptionen speziell für diese Teilpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden beide Arzneimittel bewertet. In der Nutzenbewertung zeigte Vemurafenib einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 06.03.2014). Für Dabrafenib konnte gegenüber Vemurafenib kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 03.04.2014). Hiervon ausgehend wurde Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen bestimmt.

Unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus kommen für die gesamte Patientenpopulation die Wirkstoffe Ipilimumab und Dacarbazin in Betracht. Eine Monochemotherapie mit Dacarbazin galt als etablierte Therapieoption. Die Zulassung von Ipilimumab erfolgte zuerst für die zweite Therapielinie (vorbehandelte Patienten) und wurde später auf die erste Therapielinie (nicht-vorbehandelte Patienten) erweitert. In den jeweiligen Nutzenbewertungen des G-BA zeigte Ipilimumab in der Zweitlinien-Therapie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care. In der Erstlinien-Therapie (neues Anwendungsgebiet) konnte kein Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (BRAF-V600-negative Patienten) sowie Vemurafenib (BRAF-V600-positive Patienten) festgestellt werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine entsprechenden Daten vorgelegt wurden. Vemurafenib wird als die Therapieoption mit der derzeit deutlich besseren Evidenz in der Erstlinientherapie gegenüber den anderen Therapieoptionen, zu denen auch Ipilimumab zählt, bewertet. Dabei wurden insbesondere auch die Ergebnisse aus den Nutzenbewertungen von Ipilimumab und Vemurafenib berücksichtigt. Im Stellungnahmeverfahren wurde diesbezüglich keine neue Evidenz eingebracht, die eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie rechtfertigen würde, so dass für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Melanom Vemurafenib als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Leitlinien zu Ipilimumab sowie den vorgetragenen Stellungnahmen der Vertreter der medizinischen Wissenschaft und Praxis in der hier vorliegenden Therapiesituation, der Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor, erachtet der G-BA es als gerechtfertigt, Ipilimumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Therapiesituation zu bestimmen. Es ist nunmehr trotz der limitierten Evidenz davon auszugehen, dass eine Therapie mit Ipilimumab bei Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor regelhaft einer Behandlung mit Dacarbazin bei nicht-vorbehandelten Patienten vorzuziehen wäre.

Damit trägt die mit dem vorliegenden Beschluss vorgenommene Festlegung von Ipilimumab als aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren/metastasierten Melanoms (BRAF-V600-wildtyp Tumor) den im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards zur Behandlung nicht vorbehandelter Melanome (BRAF-V600-wildtyp Tumor) Rechnung.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung nicht erforderlich. Dies ergibt sich zum einen daraus, dass der G-BA mit der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie den im durch-

geführten Stellungnahmeverfahren eingegangenen Einwendungen Rechnung trägt. Zum anderen hat der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Angaben zum Nachweis eines Zusatznutzens von Pembrolizumab ausschließlich gegenüber Ipilimumab und nicht gegenüber Dacarbazin in dieser Patientenpopulation vorgelegt.

Bei vorbehandelten Patienten erfolgt die weitere Therapie patientenindividuell und unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapie. Eine Standardtherapie lässt sich anhand der vorliegenden Evidenz nicht bestimmen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Änderung der Bezeichnung der Patientengruppen:

Gegenüber dem Wortlaut der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Patientengruppen wie folgt umbenannt: von „Für Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist“ zu „Für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor“; sowie von „Für Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist“ zu „Für Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor“. Hiermit erfolgt eine Anpassung an den mehrheitlich verwendeten Sprachgebrauch. Die Umbenennung hat keine Auswirkungen auf die Patientenpopulation, die der jeweiligen Gruppe zuzuordnen ist, noch wird die Bewertung des Zusatznutzens hiervon berührt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib nicht belegt, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Studie vorgelegt wurde, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ipilimumab vor.

Für diese Patientengruppe stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und eine relevante Vermeidung schwerwiegender / schwerer Nebenwirkungen erreicht wird.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier Ergebnisse der Studie KEYNOTE 006 für diese entsprechende Teilpopulation herangezogen.

Bei der Studie KEYNOTE 006 handelt es sich um eine multizentrische randomisierte, aktiv kontrollierte Vergleichsstudie, in der Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom, die eine vorherige systemische Therapie für das fortgeschrittene Melanom erhalten hatten oder nicht vorbehandelt waren und entweder mit Pembrolizumab oder mit Ipilimumab behandelt wurden. Die Studie hat 3 Behandlungsarme: Pembrolizumab verabreicht in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (KG) alle 2 Wochen bzw. alle 3 Wochen sowie Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg KG alle 3 Wochen für 4 Behandlungszyklen als Vergleichsarm. Die Patienten wurden stratifiziert nach Therapielinie, ECOG Performance Status und PD-L1 Expression den 3 Behandlungsarmen zugeteilt.

Die Dosierung von Pembrolizumab laut Fachinformation beträgt 2 mg/kg KG alle 3 Wochen. Auf Basis zusätzlich vorgelegter Analysen der Studien KEYNOTE 001 und KEYNOTE 002², in denen u.a. die Dosierung von 2 mg/kg KG alle 3 Wochen mit einer Dosierung von 10 mg/kg KG alle 3 Wochen bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom verglichen wurde, zeigten sich nur geringfügige Unterschiede bei Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten zwischen den beiden Dosierungen für die gesamte Population der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unabhängig von der Therapielinie. Auch die EMA führt im Bewertungsbericht³ hierzu aus, dass es weder in Bezug auf Wirksamkeit noch auf Sicherheit einen Unterschied zwischen den beiden Dosierungen gibt, so dass insgesamt davon ausgegangen wird, dass die Ergebnisse eines Therapieregimes mit 10 mg/kg KG Pembrolizumab alle 3 Wochen auf ein Therapieregime mit 2 mg/kg KG alle 3 Wochen übertragbar sind. Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 006 (10 mg/kg KG alle 3 Wochen) für die der Fragestellung zugrunde liegende Teilpopulation der Studie KEYNOTE 006 (nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt-Tumor) können daher für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Es ergeben sich jedoch Unsicherheiten in der Datenlage, die die Aussagesicherheit der Ergebnisse betreffen (*siehe Abschnitt Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens*).

Von den insgesamt 555 in die relevanten Behandlungsarme der Studie KEYNOTE 006 eingeschlossenen Patienten hatten 366 (65,9%) vor Studienbeginn noch keine systemische Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten. Im relevanten

² Bei den Studien KEYNOTE 001 sowie KEYNOTE 002 handelt es sich jeweils um randomisierte kontrollierte Studien, in denen die 2 Dosierungen von Pembrolizumab direkt miteinander verglichen wurden, siehe hierzu auch IQWiG-Dossierbewertung A15-33 vom 12.11.2015, Anhang A, Tabelle 37.

³ EMA/444458/2015 CHMP Assessment Report Keytruda vom 21. Mai 2015, Seite 105

Pembrolizumab-Arm (10 mg/kg KG alle 3 Wochen) waren dies 185 Patienten von 277 (66,8%), im Ipilimumab-Arm waren 181 Patienten von 278 (65,1) nicht vorbehandelt. Von diesen nicht-vorbehandelten Patienten wiesen 135 Patienten von 185 (73,0%) im Pembrolizumab-Arm einen BRAF-V600-wt-Tumor auf, im Ipilimumab-Arm waren dies 134 von 181 (74,0%) Patienten. Diese Patienten stellen die relevante Teilpopulation für die vorliegende Fragestellung dar.

Zu dieser Teilpopulation liegen keine Daten zu den Patientencharakteristika vor, sondern nur für die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006, die zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen waren. Das mittlere Alter lag bei 61 Jahren im Pembrolizumab-Arm bzw. 60 Jahren im Ipilimumab-Arm. Die Patienten befanden sich mehrheitlich im Tumorstadium IV (ca. 97% bzw. 95%), das Ausmaß der Metastasierung war überwiegend M1C (69% bzw. 64%).

Die Behandlungsdauer der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006 unterschied sich zwischen den beiden relevanten Behandlungsarmen. Im Pembrolizumab-Arm wurden die Patienten mit 168 Tagen im Median wesentlich länger behandelt als im Ipilimumab-Arm mit 63 Tagen im Median. Angaben zur Beobachtungsdauer lagen nicht vor.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Auswertungen zum Gesamtüberleben basieren auf dem Datenschnitt der 2. Interimsanalyse nach 12 Monaten Mindestbeobachtungsdauer. Für die Behandlung mit Pembrolizumab zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Ipilimumab (HR: 0,65, 95%-KI [0,44; 0,96]; $p = 0,032$). Der Median der Überlebenszeit wurde im Pembrolizumab-Arm der Studie noch nicht erreicht gegenüber einer medianen Überlebenszeit von 15,4 [9,8; n.b.] Monaten im Ipilimumab-Arm der Studie.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ipilimumab, der in seinem Ausmaß beträchtlich ist.

Morbidität

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Dabei wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Für die Symptome Fatigue (HR 0,66, 95%-KI [0,49;0,91]; $p = 0,010$) sowie Übelkeit und Erbrechen (HR 0,67, 95%-KI [0,46;0,97]; $p = 0,034$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, der im Ausmaß jeweils nicht mehr als geringfügig ist.

Für die übrigen Endpunkte Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhoe und Verstopfung zeigte sich jeweils ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ipilimumab), so dass sich hinsichtlich dieser Symptomatik zwar selbst kein Zusatznutzen

ableiten lässt, die Ergebnisse aber aufgrund der gleichen Effektrichtung insgesamt den beträchtlichen Zusatznutzen unterstützen..

Gesundheitszustand

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für den Gesundheitszustand zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

Insgesamt zeigte sich zwar nur für wenige nicht-schwerwiegende Teilaspekte der Morbidität ein geringfügiger Vorteil (Symptome Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen) bzw. nur ein numerischer Vorteil von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, aus dem sich insgesamt zwar kein Zusatznutzen hinsichtlich der Morbidität von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lässt, die Ergebnisse zur Morbidität aber insgesamt den beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab unterstützen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 gemessen. Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR 0,68, 95%-KI [0,48;0,95]; $p = 0,023$).

Für die anderen Endpunkte (Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität, emotionale Funktion, kognitive Funktion, körperliche Funktion und Rollenfunktion) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Insgesamt zeigt sich für einen Teilaspekt der Lebensqualität ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vor diesem Hintergrund wird das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als gering bewertet.

Nebenwirkungen

SUE, schwere UE (CTCAE ≥ 3), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE ≥ 3), Abbruch wegen UE zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergeben sich für diese Endpunkte keine Anhaltspunkte für einen größeren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen von Pembrolizumab ist daher für diese Endpunkte nicht belegt.

Immunvermittelte UE, immunvermittelte schwere UE (CTCAE ≥ 3), immunvermittelte SUE

Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer nur Daten für die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006 zu den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen vorgelegt, nicht jedoch für die relevante Teilpopulation der nicht-vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-

V600-wildtyp Tumor. Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die zu betrachtende Teilpopulation zu diesen spezifischen unerwünschten Ereignissen (immunvermittelte UE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)) nachgereicht. Zu den immunvermittelten SUE wurden vom pharmazeutischen Unternehmer auch im Stellungnahmeverfahren keine Daten vorgelegt. Hinsichtlich immunvermittelter SUE ist daher ein größerer oder geringerer Schaden von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ipilimumab nicht belegt, ein Zusatznutzen läßt sich daher für immunvermittelte SUE nicht ableiten.

Für die Endpunkte immunvermittelte UE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ipilimumab (immunvermittelte UE: HR: 0,48, 95%-KI [0,32; 0,74]; $p < 0,001$; immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) HR: 0,35, 95%-KI [0,14; 0,89]; $p = 0,027$). Für die Endpunkte immunvermittelte UE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergibt sich daher ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ipilimumab, der in seinem Ausmaß beträchtlich ist.

Gesamtbewertung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung des Gesamtüberlebens und eine relevante Vermeidung schwerwiegender / schwerer Nebenwirkungen und nicht-schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht wird. Gleichzeitig werden eine geringfügige Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen und eine geringe Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (soziale Funktion) festgestellt, die insgesamt eine Einstufung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in dieser Patientenpopulation als „beträchtlich“ unterstützen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität und Lebensqualität und der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Pembrolizumab jedoch keine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung der Erkrankung, keine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer, keine langfristige Freiheit von schweren Symptomen und keine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Aufgrund des offenen Studiendesigns sind insbesondere die Ergebnisse zu subjektiven Endpunkten als potenziell hoch verzerrt anzusehen und somit nur von begrenzter

Aussagekraft.

Zudem ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 006 aufgrund der Pembrolizumab-Dosierung von 10 mg/kg KG alle 3 bzw. alle 2 Wochen anstelle der laut Fachinformation vorgesehenen Dosierung von 2 mg/kg KG alle 3 Wochen eingeschränkt. Auch wenn die Studie trotz der höheren Dosierung der Bewertung des Zusatznutzens zugrunde gelegt werden konnte, bestehen Unsicherheiten, da insbesondere nicht abzuschätzen ist, ob sich die erhöhte Dosierung für den den Zusatznutzen begründenden Endpunkt Gesamtüberleben zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab auswirkt. Da in den Studien KEYNOTE 001 und 002 sowohl nicht-vorbehandelte Patienten als auch vorbehandelte Patienten untersucht wurden und keine getrennte Auswertung für die nicht-vorbehandelte Patientenpopulation vorlag, ist eine Aussage zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der 10 mg/kg KG Dosierung auf die 2 mg/kg KG Dosierung allein für die hier zu betrachtende Teilpopulation, der nicht-vorbehandelten Patienten, nicht möglich.

Insgesamt ist daher eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung angezeigt. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

c) vorbehandelte Patienten:

Für Patienten, die eine vorherige Therapie für das fortgeschrittene Melanom erhalten haben und für die Ipilimumab die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen Therapie darstellt, liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ipilimumab) vor.

Für diese Patientengruppe stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, insbesondere da eine relevante Vermeidung schwerwiegender / schwerer Nebenwirkungen erreicht wird.

Für Patienten, die eine vorherige Therapie für das fortgeschrittene Melanom erhalten haben und für die Ipilimumab nicht die geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, wurden keine für eine Bewertung des Zusatznutzens relevanten Studien seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegt.

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei vorbehandelten Patienten legt der pharmazeutische Unternehmer zum einen Daten einer randomisierten kontrollierten Studie, der Studie KEYNOTE 002, vor, in der Pembrolizumab mit einer patientenindividuellen Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes bei vorbehandelten Patienten verglichen wurde. Aufgrund der Anwendung teilweise nicht zugelassener Chemotherapien im Vergleichsarm ist lediglich eine Teilpopulation der Studie relevant, nämlich diejenige, für die vor Randomisierung Dacarbazin als Chemotherapie für den Fall der Zuordnung in den Vergleichs-Arm festgelegt wurde. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier ausschließlich die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation vor. Für die relevante Teilpopulation der vorbehandelten Patienten, für die Dacarbazin die patientenindividuelle

Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, liegen daher keine verwertbaren Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab vor.

Zum anderen legt der pharmazeutische Unternehmer für die zu betrachtende Teilpopulation der vorbehandelten Patienten Daten der Studie KEYNOTE 006 vor, in der sowohl mit Ipilimumab vorbehandelte als auch nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanom) eingeschlossen wurden. Die Studie wurde bereits unter Patientengruppe b) nicht-vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt-Tumor, beschrieben (s.S. 7 ff).

Für die vorliegende Bewertung sind die Ergebnisse der Patienten relevant, die bereits eine vorherige systemische Therapie für das fortgeschrittene Melanom erhalten haben. Dies entspricht im relevanten Pembrolizumab-Arm (10 mg/kg KG alle 3 Wochen) 91 von 277 Patienten (32,9%) und im Ipilimumab-Arm 97 von 278 Patienten (34,9%).

Aufgrund der Art der Vorbehandlung kann für die Patienten der Studie KEYNOTE 006 angenommen werden, dass zum Zeitpunkt der Studie tatsächlich Ipilimumab eine nachvollziehbare Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für die Behandlung mit Pembrolizumab zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben gegenüber der patientenindividuellen Therapie (Ipilimumab) (HR: 0,69, 95%-KI [0,44; 1,09]; $p = 0,112$). Der Median der Überlebenszeit wurde im Pembrolizumab-Arm der Studie noch nicht erreicht gegenüber einer medianen Überlebenszeit von 14,0 [10,9; n.b.] Monaten im Ipilimumab-Arm der Studie.

Die Ergebnisse zur Prüfung der Übertragbarkeit des statistisch signifikanten Effektes beim Gesamtüberleben in der gesamten Studienpopulation auf diese Teilpopulation auf Basis der durch das IQWiG durchgeführten Simulationen (s. Addendum A15-56 zum Auftrag A15-33, S. 3;5) bleiben im vorliegenden Fall unberücksichtigt, da die Aussagekraft dieser Methodik zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend beurteilt werden kann.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich daher kein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie (Ipilimumab) bei vorbehandelten Patienten.

Morbidität

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Dabei wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Für keines der betrachteten Symptome (Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher hinsichtlich der Symptomatik nicht belegt.

Gesundheitszustand

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für den Gesundheitszustand zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

Insgesamt ist daher für den Endpunkt Morbidität der Zusatznutzen von Pembrolizumab bei vorbehandelten Patienten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes – Ipilimumab) nicht belegt.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 gemessen. Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich für keine der betrachteten Domänen (Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität, emotionale Funktion, kognitive Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion) ein statistisch signifikanter Unterschied. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher hinsichtlich der Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten zugunsten von Pembrolizumab (HR: 0,54; 95%-KI [0,54; 0,98]; $p = 0,043$). Informationen zur Häufigkeit des Auftretens von SUE liegen nicht vor. Aufgrund der Vermeidung schwerwiegender / schwerer Nebenwirkungen ergibt sich für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der in seinem Ausmaß gering ist.

schwere UE (CTCAE ≥ 3)

Für diesen Endpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten zugunsten von Pembrolizumab (HR: 0,64; 95%-KI [0,24; 0,78]; $p = 0,017$). Informationen zur Häufigkeit des Auftretens schwerer UE liegen nicht vor. Aufgrund der Vermeidung schwerwiegender / schwerer Nebenwirkungen ergibt sich für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der in seinem Ausmaß beträchtlich ist.

Abbruch wegen UE

Für diesen Endpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten zugunsten von Pembrolizumab (HR: 0,28; 95%-KI [0,09; 0,88]; $p = 0,029$). Informationen zur Häufigkeit des Abbruchs wegen UE liegen nicht vor. Da der Anteil der SUE an den Abbrüchen aufgrund von UE in der Gesamtpopulation mit 75% im Pembrolizumab bzw. 76% im Ipilimumab-Arm der Studie sehr hoch ist, ist davon auszugehen, dass dieser Anteil in der hier zu betrachtenden Teilpopulation der vorbehandelten Patienten auch über

50% liegt und die Ergebnisse dieses Endpunktes im vorliegenden Fall als Vermeidung von schwerwiegenden / schweren Symptomen bzw. Folgekomplikationen einzuordnen sind. Für diesen Endpunkt ergibt sich daher ein Zusatznutzen von Pembrolizumab, der in seinem Ausmaß beträchtlich ist.

Immunvermittelte UE, immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE (CTCAE ≥ 3)

Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer nur Daten für die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006 zu den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen vorgelegt, nicht jedoch für die relevante Teilpopulation der vorbehandelten Patienten. Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für diese Teilpopulation zu spezifischen unerwünschten Ereignissen (immunvermittelte UE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)) nachgereicht. Zu den immunvermittelten SUE wurden vom pharmazeutischen Unternehmer auch im Stellungnahmeverfahren keine Daten vorgelegt. Hinsichtlich immunvermittelter SUE ist daher ein größerer oder geringerer Schaden von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ipilimumab bei vorbehandelten Patienten nicht belegt, ein Zusatznutzen läßt sich daher für immunvermittelte SUE nicht ableiten.

Für den Endpunkt immunvermittelte UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab, ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UE (CTCAE ≥ 3) zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR 0,25, 95%-KI [0,07;0,90], $p = 0,035$) zugunsten von Pembrolizumab, der in seinem Ausmaß gering ist.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Patienten, der in seinem Ausmaß beträchtlich ist.

Gesamtbewertung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine relevante Vermeidung schwerwiegender / schwerer Nebenwirkungen (SUE, schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Abbruch wegen UE; immunvermittelte schwere UE (CTCAE ≥ 3)) erreicht wird.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität und Lebensqualität und der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Pembrolizumab jedoch keine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung der Erkrankung, keine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer, keine langfristige Freiheit von schweren Symptomen und keine weitgehende Vermeidung schwerwiegender

Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Aufgrund des offenen Studiendesigns sind insbesondere die Ergebnisse zu subjektiven Endpunkten als potenziell hoch verzerrt anzusehen und somit nur von begrenzter Aussagekraft.

Eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung aufgrund der Pembrolizumab-Dosierung von 10 mg/kg KG alle 3 bzw. alle 2 Wochen anstelle der laut Fachinformation vorgesehenen Dosierung von 2 mg/kg KG alle 3 Wochen ist im vorliegenden Fall jedoch nicht angezeigt, da für die den Zusatznutzen begründenden Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Abbruch wegen UE davon auszugehen ist, dass sich die höhere Dosierung eher zuungunsten von Pembrolizumab auswirkt. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen daher in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

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

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

Die Berechnung der Zielpopulation durch den pharmazeutischen Unternehmer ist mit großer Unsicherheit behaftet. Aufgrund der Berechnung auf Basis aller Patienten, die innerhalb eines Jahres am Melanom verstarben, aber nicht im selben Jahr erkrankt sind, wird die Anzahl der nicht vorbehandelten Patienten überschätzt. Für den vorliegenden Beschluss werden daher die bereits in dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) vom 5. Juni 2014 ermittelte Patientenzahl für die Patientengruppen a) und b) herangezogen.

Hinsichtlich der Anzahl der vorbehandelten Patienten (Patientengruppe c) wird bei den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier herangezogenen Daten von einer leichten Überschätzung ausgegangen. Unter Berücksichtigung der Angaben im Beschluss über die Nutzenbewertung von Ipilimumab vom 2. August 2012, in dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Ipilimumab vom 5. Juni 2014 (neues Anwendungsgebiet) sowie in den jeweiligen Dossierbewertungen des IQWiG, wird eine Spanne von 2 000 bis 3 000 Patienten als plausibel erachtet. Die Diskrepanz zum Beschluss zu Ipilimumab vom 2. August 2012 ergibt sich aufgrund der konkretisierenden Definition der Vorbehandlung, welche sich nun ausschließlich auf Patienten im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms bezieht. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten bei der Herleitung der Patientenzahlen ist eine differenzierte Betrachtung der Anzahl der vorbehandelten Patienten, für die Ipilimumab die geeignete Therapie ist und der vorbehandelten Patienten, für die Ipilimumab nicht die geeignete Therapie ist, nicht möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda® (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. November 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/ Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Pembrolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt/medizinisches Fachpersonal
- Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2016).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Lomustin

Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. In der Fachinformation zu Lomustin⁴ wird jedoch kein bestimmter Kombinationspartner benannt, auch wird die Kombinationstherapie nicht allein auf eine Arzneimitteltherapie bezogen, z.B. kann auch mit einer Strahlentherapie kombiniert werden.

In Bezug auf die betreffende zweckmäßige Vergleichstherapie, in deren Rahmen auch Lomustin eingesetzt werden kann, lässt sich kein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet benennen. Die Kostendarstellung erfolgt daher nur für den Wirkstoff Lomustin, die tatsächlichen Therapiekosten für Lomustin sind bei zulassungskonformer Anwendung (Kombinationstherapie) höher.

⁴ Fachinformation Lomustin (Cecenu®, Stand: 02/2015)

a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Pembrolizumab	1 x alle 3 Wochen	17 ⁵	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Vemurafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Pembrolizumab	1 x alle 3 Wochen	17 ⁵	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4

⁵ Rechnerisch auf 1 Jahr standardisiert.

c) Vorbehandelte Patienten:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Pembrolizumab	1 x alle 3 Wochen	17 ⁵	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Cobimetinib ⁶	21 x pro 28-Tage-Zyklus	13 ⁵	21	273
Dabrafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dacarbazin	5 x pro 21 Tage-Zyklus	17 ⁵	5	85
	1 x pro 21-Tage-Zyklus ⁷	17 ⁵	1	17
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Lomustin ⁸	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8 ⁹	1	8
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26 ⁵	1	26
Trametinib ¹⁰	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Vemurafenib ¹⁰	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

⁶ In der Kombination mit Vemurafenib laut zugelassenem Anwendungsgebiet.

⁷ Alternativer Behandlungsmodus

⁸ Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. Ein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich jedoch nicht benennen.

⁹ Ausgehend von einer kumulativen Gesamtdosis von 1000 mg/m² Körperoberfläche und einer Dosierung von 70–100 mg/m² Körperoberfläche pro Behandlungstag.

¹⁰ Hinsichtlich der Anwendung als Monotherapie gegenüber der Anwendung in der vorliegend zudem betrachteten Kombinationstherapie ergeben sich keine Unterschiede.

a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	2 mg/kg KG	152,6 mg ¹¹	4 x 50 mg	17	68 Durchstechflaschen mit 50 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Vemurafenib	960 mg	2 x 960 mg	8 x 240 mg	365	2 920 Tabletten mit 240 mg

b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	2 mg/kg KG	152,6 mg ¹¹	4 x 50 mg	17	68 Durchstechflaschen mit 50 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Ipilimumab	3 mg/kg KG	228,9 mg ¹¹	1 x 50 mg 1 x 200 mg	4	4 Durchstechflaschen mit 50 mg 4 Durchstechflaschen mit 200 mg

¹¹ Dosis-Berechnung mit einem Körpergewicht von 76,3 kg.

c) Vorbehandelte Patienten:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	2 mg/kg KG	152,6 mg ¹¹	4 x 50 mg	17	68 Durchstechflaschen mit 50 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie)					
Cobimetinib	60 mg	60 mg	3 x 20 mg	273	819 Tabletten mit 20 mg
Dabrafenib ¹⁰	150 mg	2 x 150 mg	4 x 75 mg	365	1 460 Kapseln mit 75 mg
Dacarbazin	Behandlungsmodus: 5 x pro 21 Tage-Zyklus				
	200 – 250 mg/m ²	378 mg bis 472,5 mg ¹² ! Textmarke nicht definiert.	2 x 200 bis 1 x 500 mg	85	170 Durchstechflaschen mit 200 mg bis 85 Durchstechflaschen mit 500 mg
	Behandlungsmodus: 1 x pro 21-Tage- Zyklus				
	850 mg/m ²	1 606,5 mg ¹²	1 x 200 mg 1 x 500 mg 1 x 1 000 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 200 mg Dosierung 17 Durchstechflaschen mit 500 mg Dosierung 17 Durchstechflaschen mit 1 000 mg Dosierung
Ipilimumab	3 mg/kg KG	228,9 mg ¹¹	1 x 50 mg 1 x 200 mg	4	4 Durchstechflaschen mit 50 mg 4 Durchstechflaschen mit 200 mg

¹² Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,89 m².

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Lomustin	70–100 mg/m ²	132,3 bis 189 mg ¹²	4 x 40 bis 5 x 40 mg	8	32 bis 40 Kapseln mit 40 mg
Nivolumab	3 mg/kg KG	228,9 mg ¹¹	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Durchstechflaschen mit 40 mg 52 Durchstechflaschen mit 100 mg
Trametinib	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 Tabletten mit 2 mg
Vemurafenib	960 mg	2 x 960 mg	8 x 240 mg	365	2 920 Tabletten mit 240 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	2 245,20 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	2 118,48 € [1,77 € ¹³ ; 124,95 € ¹⁴]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie)		
Cobimetinib ¹⁵	7 164,93 € 20 mg, 63 Tabletten	6 757,24 € [1,77 € ¹³ ; 405,92 € ¹⁴]
Dabrafenib	7 936,81 € 75 mg, 120 Hartkapseln	7 485,04 € [1,77 € ¹³ ; 450,00 € ¹⁴]

¹³ Rabatt nach §130 SGB V.

¹⁴ Rabatt nach §130a SGB V.

¹⁵ Der aufgeführte Wirkstoff Trametinib bzw. die Wirkstoffkombinationen Trametinib/Dabrafenib sowie Cobimetinib/Vemurafenib befinden sich noch im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V, der Zusatznutzen ist noch nicht abschließend beurteilbar. Auch für den Wirkstoff Nivolumab sind die Verhandlungen nach § 130b SGB V noch nicht abgeschlossen, deshalb stellen die für die genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen abgebildeten Kosten nur die vorläufigen Kosten dar.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dacarbazin	415,56 € 200 mg, 10 Durchstechflaschen	282,79 € [1,77 € ¹³ ; 131,00 € ¹⁴]
	112,13 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	72,78 € [1,77 € ¹³ ; 37,58 € ¹⁴]
	213,27 € 1000 mg, 1 Durchstechflasche	130,71 € [1,77 € ¹³ ; 80,79 € ¹⁴]
Ipilimumab	3 957,73 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	3 733,21 € [1,77 € ¹³ ; 222,75 € ¹⁴]
	15 658,95 € 200 mg, 1 Durchstechflasche	1 4766,17 € [1,77 € ¹³ ; 891,01 € ¹⁴]
Lomustin	748,07 € 40 mg, 20 Hartkapseln	579,01 € [1,77 € ¹³ ; 167,29 € ¹⁴]
Nivolumab ¹⁵	731,65 € 40 mg, 1 Durchstechflasche	689,98 € [1,77 € ¹³ ; 39,90 € ¹⁴]
	1 803,94 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	1 702,42 € [1,77 € ¹³ ; 99,75 € ¹⁴]
Trametinib ¹⁵	9 156,63 € 2 mg, 30 Tabletten	8 635,20 € [1,77 € ¹³ ; 519,66 € ¹⁴]
Vemurafenib	1 892,20 € 240 mg, 56 Tabletten	1 785,64 € [1,77 € ¹³ ; 104,79 € ¹⁴]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2016

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht

repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30. Mai 2015) fallen Zuschläge für die Herstellung bei Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. 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.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 20. August 2014 eingegangen am 22. August 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Oktober 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 29. Oktober 2014 statt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. August 2015 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. August 2015 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 12. November 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. November 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Dezember 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Dezember 2015 statt.

Mit Schreiben vom 21. Dezember 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. Januar 2016 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Januar 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	15. Dezember 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	5. Januar 2016 19. Januar 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Februar 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken