

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)

Vom 17. November 2017

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda®) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
	2.4 Therapiekosten	8
3.	Bürokratiekosten	11
4.	Verfahrensablauf	11

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 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

Am 2. Mai 2017 hat Pembrolizumab (KEYTRUDA®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. Mai 2017, d. h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2017 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 vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda®) gemäß Fachinformation

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien

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 dagegensprechen.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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:

Doxorubicinhydrochlorid, Bleomycinsulfat, Lomustin, Vincristinsulfat, Prednison, Cyclophosphamid, Dacarbazin, Prednisolon, Vindesinsulfat, Etoposidphosphat, Ifosfamid, Procarbazinehydrochlorid, Vinblastinsulfat, Nivolumab

zu 2. Als nicht medikamentöse Behandlungen kommen die allogene und autologe Stammzelltransplantation, die Strahlentherapie und die operative Resektion in Betracht.

zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt folgender Beschluss des G-BA vor:

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Nivolumab: Beschluss vom 15. Juni 2017

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

Laut Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten können die Patienten eine allogene oder eine weitere autologe Stammzelltransplantation erhalten. Die allogene Stammzelltransplantation kann für junge Chemotherapie-sensible Patienten in gutem Allgemeinzustand in Erwägung gezogen werden, obgleich sie keinen Standard für Hodgkin-Lymphom-Patienten mit einem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation darstellt. Die entsprechenden Patienten sollten vor der Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation idealerweise eine komplette Remission erreicht haben. Für Patienten, die nach einer autologen Stammzelltransplantation ein spätes Rezidiv erleben, kann eine weitere Hochdosischemotherapie mit einer autologen Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.

Auf Basis des Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz aus Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten kommen außerdem Strahlen- oder Chemotherapien oder Best-Supportive Care infrage. Eine Standardtherapie, die regelhaft anderen Therapieoptionen vorzuziehen wäre, lässt sich nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht bestimmen. Es sollten mehrere Therapieoptionen im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes abgebildet werden, bestenfalls besteht in der Vergleichsgruppe einer Studie die Möglichkeit aus den in Betracht kommenden Therapien auszuwählen. Bei einer Beschränkung auf nur bestimmte Optionen wäre zu begründen, inwieweit damit eine Therapie nach Maßgabe des Arztes abgebildet werden wird.

Die alleinige Strahlentherapie kann bei Patienten mit lokalisiertem Rezidiv erwogen werden, die keine B-Symptome oder Anämie aufweisen und außerhalb des initialen Strahlenfeldes rezidivieren. Die lokale Strahlentherapie kann in palliativer Therapieintention eingesetzt werden.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt gefasst:

Für Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen

- allogene Stammzelltransplantation
oder
- HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation)

Für Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen

- Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien

Änderungsbedarf ergibt sich aus folgenden Gründen:

Bei der Festlegung der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in zwei Patientenpopulationen unterteilt: „Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen“ und „Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen“.

Von dieser Unterteilung wurde bereits im Beschluss zu Nivolumab im gleichen Anwendungsgebiet (Beschluss vom 15. Juni 2017) mit Würdigung der von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Argumente und Einblicke in die Versorgungsrealität aus den folgenden Gründen abgesehen.

Die allogene oder autologe Stammzelltransplantation gehören aus klinischer Sicht zu den Therapieoptionen in diesem Anwendungsgebiet, stellen jedoch keinen regelhaften Standard dar. Eine erneute autologe Stammzelltransplantation kommt nur in Einzelfällen bei entsprechendem Therapieerfolg der vorherigen autologen Stammzelltransplantation in Betracht, u. a. bei langer Remissionsdauer. Die Therapieentscheidung für eine allogene Stammzelltransplantation ist im hohen Maße von patientenindividuellen Faktoren abhängig. Diese Therapie weist als einzige ein kuratives Potential, jedoch auch bedeutsame Risiken auf, so dass selbst bei Vorliegen der patientenindividuellen medizinischen Voraussetzungen sowie einer gegebenen Spenderverfügbarkeit die allogene Stammzelltransplantation nicht die alleinige Therapieoption für Patienten darstellt, die für eine allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen.

Demzufolge ist aus klinischer Sicht und der Versorgungsrealität entsprechend, die Therapieentscheidung bei Patienten in der vorliegenden fortgeschrittenen Therapiesituation eines Hodgkin-Lymphoms individuell sehr unterschiedlich. Daher wird für die gesamte Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet die „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien“ als zweckmäßige Vergleichstherapie dem vorliegenden Beschluss analog dem Beschluss zu Nivolumab im gleichen Anwendungsgebiet (Beschluss vom 15. Juni 2017) zugrunde gelegt. Die allogene und autologe Stammzelltransplantation ist somit nach wie vor von der zweckmäßigen Vergleichstherapie – im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes – umfasst.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bleibt hiervon unberührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Mangels verfügbarer RCTs wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die einarmige Pembrolizumab-Studie KEYNOTE 087 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die einarmige Nivolumab-Studie Checkmate 205 (war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab) herangezogen.

Die Studie KEYNOTE 087 ist die Zulassungsstudie von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische Studie, in die verschiedene Kohorten eingeschlossen wurden. In Kohorte 1 wurden 69 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. In Kohorte 2 wurden 81 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die nicht für eine ASCT infrage kamen, nach Versagen einer Therapie mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. Die Patienten in beiden Kohorten erfüllen somit die Einschlusskriterien für das vorliegende Anwendungsgebiet. Studienbeginn war der 24.06.2015. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen zu den Datenschnitten 27.06.2016 und 25.09.2016 vor.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossene Studie Checkmate 205 ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie. Studienbeginn war im August 2014. Diese Studie war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab im selben Anwendungsgebiet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Der Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien ist aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Die vorgelegten Daten zu Nivolumab sind unvollständig

In die Studie Checkmate 205 wurden verschiedene Kohorten eingeschlossen. Dem in der vorliegenden Dossierbewertung untersuchten Anwendungsgebiet entsprechen zum einen alle Patienten der Kohorte B (N= 80), zum anderen 57 von 100 Patienten der Kohorte C. Außerdem entsprechen auch 15 von 23 Patienten der Studie CA209-039 dem untersuchten Anwendungsgebiet. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier nur die Daten zur Kohorte B der Studie Checkmate 205 vor, primär zum Datenschnitt August 2015, ergänzt um die Daten zu unerwünschten Ereignissen vom Datenschnitt Februar 2016. Obwohl im EPAR zu Nivolumab auch zur interessierenden Teilpopulation der Kohorte C der Studie Checkmate 205 sowie zur Studie CA209-039 Daten vorliegen, berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer diese Informationen in seinem Dossier nicht.

Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer zu Nivolumab vorgelegte Datenlage daher unvollständig.

weitere Untersuchungen – Registerdaten der German Hodgkin Study Group

Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert in seinem Dossier Daten von insgesamt 58 Patienten aus dem GHSG Register. Diese Patienten waren alle nicht mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt und sind somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Ergebnisse der Studien zu Pembrolizumab und Nivolumab

Der pharmazeutische Unternehmer stellt in seinem Dossier die Ergebnisse der Studien KEYNOTE 087 und Checkmate 205 lediglich deskriptiv dar und berechnet keine Effektmaße um einen Zusatznutzen von Pembrolizumab abzuleiten. Aus der Betrachtung der Daten zu Pembrolizumab und Nivolumab zeigen sich insgesamt keine Effekte, die so groß sind, als dass sie nicht auf systematischer Verzerrung basieren könnten.

Gesamtbewertung / Fazit

Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

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). Der G-BA berücksichtigt die in der Nutzenbewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz bei klassischem Hodgkin Lymphom insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird auf Basis der Inzidenz des Hodgkin-Lymphoms hergeleitet. Als Grundgesamtheit wird eine Anzahl von 2400 neuerkrankten Patienten im Jahr 2016 laut Prognose des RKI angesetzt. Es wird ein Anteil von 92,9 % für erwachsene Patienten mit Hodgkin Lymphom aus der Verteilung der altersgruppenspezifischen Neuerkrankungsfälle des Jahres 2012 laut ZfKD abgeleitet. Es ergeben sich 2.230 Patienten mit Hodgkin Lymphom. Die Patientenzahl wird anschließend um diejenigen Patienten reduziert, die nicht an einem klassischen Hodgkin Lymphom leiden (5 %). Unter Berücksichtigung eines Anteils von 95 % ergeben sich 2.119 Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom. Auf der Grundlage mehrerer Publikationen wird davon ausgegangen, dass zwischen 10 % und 20 % der Patienten entweder nicht auf eine Erstlinientherapie ansprechen oder im Anschluss daran ein Rezidiv entwickeln. Dementsprechend wird eine Anzahl von 212 bis 424 Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Erstlinientherapie angenommen. Anschließend wird eine Spanne von 50 % bis 76 % für den Anteil der Patienten, die auf eine Zweitlinientherapie erneut nicht ansprechen oder ein Rezidiv entwickeln, angesetzt. Insgesamt ergeben sich 106 bis 322 Patienten. Um die Patienten mit einem weiteren Therapieversagen oder Rezidiv nach einer Drittlinientherapie mit Brentuximab Vedotin zu bestimmen, werden Ergebnisse der Zulassungsstudie von Brentuximab Vedotin herangezogen. In die Studie wurden Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom und vorangegangener ASCT eingeschlossen. Es wird ein Anteil von 62 % bis 66 % ohne vollständige Remission abgeleitet und man geht von 66 bis 213 Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom nach Drittlinientherapie mit Brentuximab Vedotin aus. Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 86,1 % ergeben sich 57 bis 183 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda® (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. September 2017):

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 darf nur durch in der Therapie von Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und Informationsmaterial für Arzt/medizinisches Fachpersonal und Patient sowie ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulung- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen sowie zu Immunvermittelten Nebenwirkungen, zu Infusionsbedingten Reaktionen und zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. November 2017).

Therapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien“ sind viele und in ihrer Art sehr unterschiedliche Behandlungsoptionen umfasst. Hierzu zählen zum einen nicht-medikamentöse Therapien wie die allogene Stammzelltransplantation, die autologe Stammzelltransplantation oder die Strahlentherapie, zum anderen die Arzneimitteltherapie unter Auswahl von verschiedenen zytotoxischen Chemotherapien sowie der Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab. Zudem ist von der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch das Behandlungskonzept einer Best-Supportive-Care umfasst, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten soll.

Dabei lässt sich keine Behandlungsoption benennen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet einen regelhaft angewendeten Standard darstellen würde. Viel mehr ist die Therapieentscheidung für eine dieser Optionen im hohen Maße von patientenindividuellen Faktoren abhängig. Hierzu zählen auch sehr persönlich geprägte Abwägungsentscheidungen des Patienten nach Aufklärung über die zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen durch den behandelnden Arzt. Zudem ist bezüglich der allogenen Stammzelltransplantation der Aspekt der Spenderverfügbarkeit in der Versorgungsrealität zu berücksichtigen. Pembrolizumab kann in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein. In Anbetracht dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation hält es der G-BA im vorliegenden Fall nicht für zielführend bzw. erachtet es nicht für sachgerecht, konkrete Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Der G-BA stellt daher fest, dass die Therapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie patientenindividuell unterschiedlich sind.

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.

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 pro 21 Tage Zyklus	17	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien	Patientenindividuell unterschiedlich			

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).

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	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17	34 Dfl.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	3.274,02 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	3.088,54 € [1,77 € ² ; 183,71 € ³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien	Patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2017

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 Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

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

2 Rabatt nach § 130 SGB V
3 Rabatt nach § 130a SGB V

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 eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen 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 unterschritten 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 Apothekenverkaufspreis 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 22. Juni 2016, eingegangen am 24. Juni 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. August 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 12. August 2016 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 24. März 2017 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 29. Mai 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Mai 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. August 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Oktober 2017 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. November 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. November 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. August 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2017	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Oktober 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Oktober 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17.10.2017 01.11.2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2017	abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. November 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. November 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken