

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 (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom)

Vom 20. Juni 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda®) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
	2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	7
	2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	8
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
	2.4 Therapiekosten	10
3.	Bürokratiekosten	10
4.	Verfahrensablauf	13

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

Der Wirkstoff Pembrolizumab als Wirkstoff des Arzneimittels Keytruda® wurde erstmals am 15. August 2015 in den Verkehr gebracht. Mit Beschluss vom 2. August 2018 hat der G-BA auf Antrag seiner Mitglieder eine erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfahrensordnung (VerfO) für den Wirkstoff Pembrolizumab veranlasst. Die erneute Nutzenbewertung wurde aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aus der derzeit laufenden KEYNOTE-361 (NCT02853305) - Studie und einer damit verbundenen Änderung des zugelassenen Anwendungsgebietes von Pembrolizumab mit Beschluss der EU-Kommission vom 6. Juli 2018 veranlasst.

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Wirkstoff Pembrolizumab ist der 2. Januar 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 20. Dezember 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2019 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 lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinom bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren (Erstlinie)

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. 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. Für die Erstlinientherapie des Urothelkarzinoms bei für Cisplatin nicht geeigneten Patienten sind neben Pembrolizumab die Wirkstoffe Doxorubicin, Methotrexat und Atezolizumab zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist in der vorliegenden Therapiesituation nicht angezeigt.
- zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

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

Atezolizumab: Beschluss vom 16. März 2018
Pembrolizumab: Beschluss vom 16. März 2018
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinoms wird von den Leitlinien einhellig Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin empfohlen.

Eine relevante Anzahl von Patienten ist allerdings nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet. Die von Leitlinien für dieses Patientenkollektiv insbesondere empfohlene Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen. Patienten, die für Cisplatin ungeeignet sind, sind jedoch klinisch nicht als einheitliche Gruppe anzusehen. Für Patienten bspw. mit schlechtem Allgemeinzustand findet alternativ zu Carboplatin mit Gemcitabin eine Monochemotherapie in Leitlinien Erwähnung. Der Behandlung mit einer Monochemotherapie – insbesondere mit den Wirkstoffen Methotrexat und Doxorubicin - wurde jedoch in den Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren kein relevanter Stellenwert in der Versorgungsrealität eingeräumt.

Mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab steht eine weitere in dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Mit Beschluss vom 16. März 2018 konnte für Atezolizumab kein Zusatznutzen festgestellt werden. Der Wirkstoff befindet sich derzeit erneut im Nutzenbewertungsverfahren. Atezolizumab wird derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Vor diesem Hintergrund hat der G-BA für die Teilpopulation der Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht geeignet sind, eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Zu berücksichtigen sind hierbei die Wirkstoffe, die in der oben stehenden Begründung diskutiert werden.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie wie folgt bewertet:

Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei erwachsenen Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Teilanwendungsgebiet Ergebnisse einarmiger Studien bzw. einzelner Arme von vergleichenden Studien nicht-adjustiert gegenüber. Die vorgelegten Ergebnisse entsprechen dabei weitestgehend den vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Erstbewertung zum ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet eingereichten Daten.

Vergleichende Ergebnisse aus der derzeit laufenden offenen, kontrollierten und randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE-361, die in einem dreiarmligen Design eine Pembrolizumab-Monotherapie mit einer Kombinationstherapie aus Pembrolizumab mit Gemcitabin plus Cisplatin oder Carboplatin sowie aus Gemcitabin plus Cisplatin oder Carboplatin vergleicht, sind zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht verfügbar. Es wurden in diese Studie erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom eingeschlossen, die in diesem Krankheitsstadium noch nicht vorbehandelt worden waren. Die Zulassungseinschränkung von Pembrolizumab ging aus einer Empfehlung der EMA² nach einer Überprüfung der Studie durch ein externes Data Monitoring Committee (DMC) hervor, da sich ein verringertes Überleben bei Patienten mit einem CPS <10 unter Pembrolizumab verglichen mit Carboplatin plus Gemcitabin gezeigt hatte.

Auf Seiten der zu bewertenden Intervention gingen somit wie zur Erstbewertung in den deskriptiven Vergleich die Ergebnisse der Studie KEYNOTE052 ein. KEYNOTE052 ist eine multizentrische, nicht-randomisierte, offene, einarmige, Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom. Eingeschlossen wurden 370 Patienten, die keine vorangegangene systemische Chemotherapie erhalten hatten und nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet waren. Eine fehlende Eignung für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie wurde als gegeben erachtet, wenn der ECOG-Performance-Status ≥ 2 war, die Kreatinin-Clearance 60 ml/min unterschritt, ein schwerwiegender Hörverlust, eine schwerwiegende periphere Neuropathie vorlag oder wenn die Herzfunktion eingeschränkt war. Patienten, die für Therapien mit kurativer Intention in Frage kamen, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

² European Medicines Agency

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte in der Studie fachinformationskonform in einer fixen Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen, für regelhaft insgesamt bis zu 24 Wochen.

Als primärer Endpunkt wurde das Ansprechen nach RECIST-Kriterien erhoben. Das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die Dauer des Ansprechens wurden als sekundäre Endpunkte erhoben. Mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und der visuellen Analogskala des EQ-5D wurde die Symptomatik der Patienten explorativ erfasst. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 untersucht.

Zusätzlich zu den im Rahmen der Erstbewertung eingereichten Ergebnissen wurde für die vorliegende Bewertung ein zusätzlicher, aktuellerer Datenschnitt (30. November 2017) der KEYNOTE-052 ausgewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Kombination Carboplatin und Gemcitabin als Vergleichstherapie heran und hat entsprechend Studien identifiziert, in denen die Patienten die Kombination von Carboplatin und Gemcitabin erhielten. Vier der herangezogenen Studien waren einarmig (Bellmunt 2001 mit 16 eingeschlossenen Patienten, Carles 2000 mit 17 Patienten, Linardou 2004 mit 58 Patienten und Sella 2012 mit 23 Patienten). Darüber hinaus wurde ein einzelner Studienarm der Studie De Santis 2012 (119 Patienten) und des retrospektiven Vergleichs von Kim 2015 (22 Patienten) berücksichtigt.

Vor dem Hintergrund der bereits oben beschriebenen besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus dem indirekten Vergleich gegenüber Carboplatin und Gemcitabin grundsätzlich zu berücksichtigen.

Soweit die in den Studien als Komparator eingesetzte Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

In den Publikationen zu den Studien wurden unterschiedliche Endpunkte berichtet, es liegen nur wenige Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor. So liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben nur aus 4 Studien vor; Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität fehlen in Gänze. Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen wurden nur selektiv berichtet und sind daher unvollständig.

Basis für den vorgelegten Vergleich bildet im Gegensatz zum Vorgehen im Dossier zur Erstbewertung bezogen auf die Studie KEYNOTE-052 die Teilpopulation der Studie gemäß eingeschränkter Zulassung von Pembrolizumab (Patienten mit PD-L1-Expression mit CPS \geq 10). Diese Patientenpopulation umfasst 110 der 370 in die Studie eingeschlossenen Patienten. Bezogen auf die Studien zur Vergleichstherapie wird vom pharmazeutischen Unternehmer wie im Dossier zur Erstbewertung die Gesamtpopulation der Studien herangezogen. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer für die vorliegende Nutzenbewertung einen Matching-adjustierten indirekten Vergleich zum Gesamtüberleben und zu unerwünschten Ereignissen vor.

Gesamtbewertung

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Zum einen beruht der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien auf einer lückenhaften Datenlage. Dies resultiert insbesondere aus der Tatsache, dass in den Vergleichsstudien zu Carboplatin plus Gemcitabin nur wenige Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorhanden sind. Zum anderen sind die dargelegten Effekte nicht ausreichend groß, um hinreichend sicher ausschließen zu können, dass die Unterschiede allein durch Verzerrung zustande kommen.

Dies gilt insbesondere für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben des nicht-adjustierten Vergleichs. Das mediane Gesamtüberleben für die Population gemäß eingeschränkter Zulassung aus der Studie KEYNOTE-052 liegt bei 18,5 Monaten im Vergleich zu 7,2 bis 10 Monaten unter Behandlung mit Gemcitabin und Carboplatin.

Da die grundsätzliche Kritik bezüglich der lückenhaften Datenlage wie bereits im Rahmen der Erstbewertung bestehen bleibt, gilt die Einschätzung, dass die vorgelegten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens ungeeignet sind, auch unbenommen von der zusätzlichen Vorlage des Matching-adjustierten indirekten Vergleiches.

Insgesamt ist für Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht belegt.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

- a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren (Erstlinie)

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die Ergebnisse der derzeit noch laufenden Studie KEYNOTE-361, auf deren Grundlage die Änderung des vorliegenden, zugelassenen Anwendungsgebietes von Pembrolizumab durch die EMA vorgenommen wurde, liegen zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vor. Vor diesem Hintergrund, dass klinische Daten zu patientenrelevanten Endpunkten und insbesondere zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE-361 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.07.2020 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Studienergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der derzeit laufenden Studie KEYNOTE-361 vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Pembrolizumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Pembrolizumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Pembrolizumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Pembrolizumab aufgrund eines Antrages wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach §13 (5. Kapitel § 13 Abs.1 Satz 1 VerfO).

Die erneute Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf den Einsatz von Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei folgender Patientengruppe:

- a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren (Erstlinie)

Zu Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Phase-II-Studie KEYNOTE-052 zur Behandlung mit Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom vor. Diesen stellt er in einem nicht-adjustierten Vergleich die Ergebnisse von Studien zur Kombinationstherapie mit Carboplatin und Gemcitabin gegenüber.

Vor dem Hintergrund der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus dem indirekten Vergleich gegenüber Carboplatin und Gemcitabin grundsätzlich zu berücksichtigen.

Hieraus können keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit der Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden.

Basis für den vorgelegten Vergleich bildet bezogen auf die Studie KEYNOTE-052 die Teilpopulation der Studie gemäß eingeschränkter Zulassung (Patienten mit PD-L1-Expression mit CPS ≥ 10) unter Berücksichtigung eines im Vergleich zur Erstbewertung von Pembrolizumab aktuelleren Datenschnitts. Bezogen auf die Studien zur Vergleichstherapie wird die Gesamtpopulation der Studien herangezogen. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer für die vorliegende Nutzenbewertung einen Matching-adjustierten indirekten Vergleich vor.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten waren nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da der vorgelegte Vergleich auf einer lückenhaften Datenlage beruhte. Darüber hinaus waren die dargelegten Effekte nicht ausreichend groß, um hinreichend sicher ausschließen zu können, dass die Unterschiede allein durch Verzerrung zustande kamen. Dies gilt insbesondere für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben des nicht-adjustierten Vergleichs.

Insgesamt ist für Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht belegt.

Der Beschluss ist bis zum 01.07.2020 befristet. Die Ergebnisse der derzeit noch laufenden Studie KEYNOTE-361, auf deren Grundlage die Änderung des vorliegenden, zugelassenen Anwendungsgebietes von Pembrolizumab durch die EMA vorgenommen wurde, liegen zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vor. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Studienergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der derzeit laufenden Studie KEYNOTE-361 vorgelegt werden.

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).

Dem Beschluss werden bezüglich der für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die im vorliegenden Beschluss aufgeführten Patientenzahlen decken sich dabei mit den Angaben im Beschluss über die Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Beschluss vom 16. März 2018) unter zusätzlicher Berücksichtigung eines entsprechenden Anteilswert der Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren.

Die Herleitung der Patientenzahlen ist grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet, die tendenziell zu einer Unterschätzung führen. Unsicherheiten bestehen insbesondere hinsichtlich des Anteils der Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht in Frage kommen. In der den Angaben zugrunde gelegten amerikanischen Registerstudie wurden zum einen nur Patienten berücksichtigt, die mit einem Harnblasenkarzinom diagnostiziert wurden. Urothelkarzinome anderer Harnorgane blieben unberücksichtigt. Noch relevanter ist jedoch, dass zum anderen ausschließlich Patienten für eine Cisplatin-Therapie ungeeignet erachtet wurden und somit in die Registerstudie aufgenommen wurden, die eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen. Weitere Kontraindikationen für eine Cisplatin-haltige Therapie, wie beispielsweise das Vorliegen einer peripheren Neuropathie, einer bestehenden Schädigung des Gehörs und insbesondere einer Herzinsuffizienz wurden nicht herangezogen.

Weiterhin ergeben sich hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Tumoren mit einer PD-L1-Expression mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 Unsicherheiten, da der herangezogene Anteilswert sich ausschließlich auf die Zulassungsstudien KEYNOTE-045 und -052 von Pembrolizumab bezieht und somit aufgrund der Selektivität der Studienpopulationen mit Unsicherheit behaftet ist.

Insgesamt ist aus den genannten Gründen davon auszugehen, dass die Patientenzahlen der für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, höher sind als vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelt und daher eine potenzielle Unterschätzung vorliegt. Ungeachtet dessen stellen die so ermittelten Patientenzahlen die derzeit bestverfügbare Schätzung dar.

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: 27. März 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Urothelkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Der Patient ist aufgefordert, die Patientenkarte immer bei sich zu tragen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie die Patientenkarte enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2019).

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.

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die Evidenz für Therapieoptionen im Rahmen der Behandlung Cisplatin-ungeeigneter Patienten ist insgesamt limitiert. In den Leitlinien, die explizite Empfehlungen für die Chemotherapie für diese Patienten geben, wird insbesondere die Kombination Carboplatin mit Gemcitabin empfohlen. Diese Kombination ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Für Patienten bspw. mit schlechtem Allgemeinzustand findet alternativ eine Monochemotherapie Erwähnung. Dieser wurde jedoch in den Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren kein relevanter Stellenwert in der Versorgungsrealität eingeräumt. Die Chemotherapie erfolgt nach Maßgabe des Arztes. Zu berücksichtigen sind hierbei die Wirkstoffe, die in der Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie diskutiert werden.

Vor diesem Hintergrund erachtet es der G-BA für nicht zielführend, die Therapiekosten anhand der Kosten für einzelne Therapieoptionen abzubilden und stellt fest, dass die Therapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	kontinuierlich,	17	1	17

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
	alle 3 Wochen			
	oder			
	oder alle 6 Wochen	8,5	1	8,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren (Erstlinie)				
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17	34 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,5	34 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren (Erstlinie)					
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

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

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	1 IFK	3.234,94 €	1,77 €	181,48 €	3.051,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen. IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2019

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.

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) 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 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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 15. August 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. September 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 20. Dezember 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Dezember 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. März 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Mai 2019 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 12. Juni 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	15. August 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2018	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	29. April 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Mai 2019 21. Mai 2019 4. Juni 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juni 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken