

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, vorbehandelte Patienten, ≥ 3 Jahre)

Vom 16. September 2021

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.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses Fehler! Textmarke nicht definiert.	
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung.....	17
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	19
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19
2.4	Therapiekosten	20
3.	Bürokratiekostenermittlung	26
4.	Verfahrensablauf	26

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 (KEYTRUDA) wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 9. März 2021 hat Pembrolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typ 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Am 16. September 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Zusammenlegung der Bewertungsverfahren von Pembrolizumab nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 05. November 2020 hat der G-BA dem Antrag auf Zusammenlegung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V zugestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. März 2021 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5.

Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

Klassisches Hodgkin-Lymphom (HL)

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.09.2021):

Es handelt sich um eine Indikationserweiterung für Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, auf Kinder und Jugendliche sowie auf eine frühere Therapiesituation in der Behandlung Erwachsener.

Die Indikation zur Behandlung Erwachsener in der Therapiesituation nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, ist Gegenstand des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Pembrolizumab vom 17.11.2017.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

- b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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.

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

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Pembrolizumab die zytotoxischen Chemotherapien mit Doxorubicin, Bleomycin, Lomustin, Vincristin, Cyclophosphamid, Dacarbazin, Vindesin, Etoposid, Ifosfamid, Procarbazin und Vinblastin; der Immuncheckpoint-inhibitor Nivolumab; die Glukokortikoide Prednison und Prednisolon sowie das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin zugelassen.

Für die Behandlung des rezidivierenden und refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern sind keine Arzneimitteltherapien, mit Ausnahme von Procarbazin, zugelassen.

zu 2. Grundsätzlich kommen im Anwendungsgebiet die Strahlentherapie, die operative Resektion sowie die allogene und autologe Stammzelltransplantation als nicht-medikamentöse Behandlungen in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

- Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen, Beschluss vom 20.12.2012
- Beschluss vom 16. Mai 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V – Brentuximab Vedotin
- Beschluss vom 19. Januar 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V – Brentuximab Vedotin
- Beschluss vom 15. Juni 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V – Nivolumab
- Beschluss vom 17. November 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V – Pembrolizumab

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde getrennt für erwachsene Patienten und für Kinder und jugendliche Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, bestimmt.

a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt

Nach aktuellen Leitlinienempfehlungen sollen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, mit Brentuximab Vedotin, Vinblastin, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin, Lenalidomid und Etoposid behandelt werden.

Die Wirkstoffe Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin und Lenalidomid sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten / in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Folgende Behandlungsoptionen werden als Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat erachtet:

- Strahlentherapie,
- Brentuximab Vedotin,
- Vinblastin,
- Vinorelbin,
- Gemcitabin,
- Bendamustin,
- Lenalidomid,
- Etoposid,
- Autologe Stammzelltransplantation (nach erreichter Remission),
- Allogene Stammzelltransplantation (nach erreichter Remission).

Die allogene oder autologe Stammzelltransplantation gehören aus klinischer Sicht zu den Therapieoptionen in diesem Anwendungsgebiet, stellen jedoch keinen regelhaften Standard dar. Da für einen Teil der Patienten mit erzielter Remission eine (weitere) autologe oder allogene Stammzelltransplantation in Betracht kommt, eignen sich die autologe und allogene Stammzelltransplantation als Komparatoren im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe im benannten Anwendungsgebiet für Erwachsene.

Insgesamt stehen mit den benannten Behandlungsoptionen mehrere Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, zur Verfügung. Es lassen sich keine objektiven, patientenindividuellen Kriterien feststellen, die bei der Therapieentscheidung zwischen den Therapieoptionen bei den Patienten im Anwendungsgebiet berücksichtigt werden sollten. Daher bestimmt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie, für die die o.g.

Komparatoren berücksichtigt werden können. Der Zusatznutzen sollte im Rahmen einer Multikomparatorstudie nachgewiesen werden.

- b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Für die Behandlung des rezidivierenden und refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern sind keine Arzneimitteltherapien, mit Ausnahme von Procarbazin, zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen benannten Wirkstoffe sind für die Behandlung des rezidivierenden und refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern mit Ausnahme von Procarbazin nicht zugelassen.

Folgende Behandlungen werden als Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat erachtet:

- Chemotherapie (jeweils geeignete Induktions- und Hochdosischemotherapieschemata)
 - Induktionschemotherapie: platinhaltige Regime, Ifosfamid- Etoposid-haltige Regime, Gemcitabin-haltige Regime)
 - Hochdosischemotherapie: insbesondere BEAM
- Bestrahlung,
- Stammzelltransplantationen (autologe oder allogene Stammzelltransplantation; nach erreichter Remission),
- Brentuximab Vedotin in Kombination mit geeigneten Chemotherapeutika, z. B. Brentuximab Vedotin in Kombination mit Bendamustin
- Immun-Checkpoint-Inhibitoren: Nivolumab

Gegenüber der ursprünglichen Festlegung der im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat erachteten Komparatoren für die Population der pädiatrischen Patienten wird bezüglich der Anwendung von Brentuximab Vedotin klargestellt, dass dieses nicht in Monotherapie, sondern nur in Kombination mit geeigneten Chemotherapeutika eingesetzt werden soll. Die Änderung erfolgt unter Berücksichtigung der in den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften vorgebrachten Ausführungen zur geeigneten Anwendung von Brentuximab Vedotin bei pädiatrischen Patienten.

Es lassen sich keine objektiven, patientenindividuellen Kriterien feststellen, die bei der Therapieentscheidung zwischen den Therapieoptionen bei den Patienten im Anwendungsgebiet berücksichtigt werden sollten. Daher bestimmt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie für die die o.g. Komparatoren berücksichtigt werden können. Der Zusatznutzen sollte im Rahmen einer Multikomparatorstudie nachgewiesen 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 wie folgt bewertet:

- a1) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- a2) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Insgesamt stellt Brentuximab Vedotin als Monotherapie eine relevante Vergleichstherapie für Erwachsene dar, insbesondere für Patientinnen und Patienten mit vorangegangener auto-SZT. Grundsätzlich kommt aber als Therapieoption für Erwachsene mit spätem Rezidiv nach einer auto-SZT auch eine weitere auto-SZT infrage. Für Erwachsene, die für eine SZT nicht geeignet sind und sich in späteren Therapielinien befinden, stehen zusätzliche Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die Einschränkung der Vergleichstherapie auf Brentuximab Vedotin in der Studie KEYNOTE 204 stellt somit keine vollständige Umsetzung einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Folglich erlaubt die Studie KEYNOTE 204 Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab nur für Erwachsene, für die Brentuximab Vedotin gemäß ärztlicher Maßgabe eine geeignete Behandlungsoption darstellt. Daher erachtet der G-BA eine Unterteilung der Patientenpopulation bezüglich der Umsetzung einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als sachgerecht:

a1) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

und

a2) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

a1) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Studienbeschreibung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der randomisierten, aktiv kontrollierten offenen Studie KEYNOTE 204 zum Vergleich von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin vorgelegt.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit rezidivierendem (Progression der Erkrankung nach zuletzt durchgeführter Therapie) oder refraktärem (ausbleibendes partielles bzw. komplettes Ansprechen nach zuletzt durchgeführter Therapie) klassischem Hodgkin-Lymphom (rrHL) eingeschlossen.

Die Patienten sollten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht für eine auto- oder allo-SZT geeignet sein. Insgesamt wurden in der Studie KEYNOTE 204 304 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Pembrolizumab (151 Patienten) oder Brentuximab Vedotin (153 Patienten) randomisiert zugeteilt. Die Merkmale vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach der Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) dienen dabei zur Stratifizierung.

Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet sind ausschließlich Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom relevant, die mit ≥ 2 vorangegangenen Therapien behandelt wurden. In der Studie KEYNOTE 204 wurden aber auch Patienten eingeschlossen, die nur mit einer vorangegangenen Chemotherapie behandelt wurden. Für die Nutzenbewertung wurden deshalb die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation den Subgruppenanalysen des pharmazeutischen Unternehmers entnommen (Patienten mit mindestens 2 vorangegangenen Therapien). Die relevante Teilpopulation umfasst 124 (82,1 % der Gesamtpopulation) Patienten im Pembrolizumab-Arm und 125 (81,7 % der Gesamtpopulation) Patienten im Brentuximab-Vedotin-Arm.

Für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation kann anhand der konkreten Ein- und Ausschlusskriterien der Studie KEYNOTE-204 und der Baseline-Charakteristika mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Die Behandlung mit Pembrolizumab sowie Brentuximab Vedotin erfolgte in der Studie KEYNOTE 204 weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformation.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 204 sind das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Symptomatik, Gesundheitszustand, B-Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Nebenwirkungen wurden für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage bzw. 90 Tage bei SUEs) erhoben.

Endpunkte zur Morbidität (ausgenommen B-Symptome) und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden bis maximal 1 Jahr sowie bei Therapieabbruch (zuzüglich 30 Tage) erhoben. Damit resultiert für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation eine unvollständige Datenerhebung dieser Endpunkte für diejenigen Patienten, die > 1 Jahr im Rahmen der Studie KEYNOTE 204 behandelt wurden.

Für die Studie KEYNOTE 204 liegen bisher 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (16.10.2018): a priori geplante Interimsanalyse 3 Monate nachdem alle Patienten eingeschlossen und 110 PFS-Ereignisse beobachtet wurden
- 2. Datenschnitt (16.01.2020): a priori geplante Interimsanalyse nach ca. 176 PFS-Ereignissen

Die Studie KEYNOTE 204 ist noch laufend, die Rekrutierung wurde abgeschlossen. Die finale Analyse ist geplant, wenn 146 Todesfälle eingetreten sind, bislang sind 43 Todesfälle eingetreten. Vorab sind noch 2 weitere Interimsanalysen geplant. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Studienergebnisse zum 2. Datenschnitt bewertet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen im Dossier keine Daten vor, weshalb für die Nutzenbewertung ersatzweise die Rate der Todesfälle betrachtet wurde. Die Ergebnisse zu den Todesfällen wurden aus den Angaben zu Studienabbrüchen entnommen und liegen nur für die Gesamtpopulation vor.

Für die Gesamtmortalität zeigt sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bislang sind die Anteile der verstorbenen Patienten sehr klein; finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Studie KEYNOTE 204 wurde der Gesundheitszustand mit dem Fragebogen EQ-5D VAS für die relevante Teilpopulation erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores sowohl um ≥ 7 Punkte als auch um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, dar. Diese Responderanalysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Patienten der KEYNOTE 204-Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sowohl für eine Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte als auch um ≥ 10 Punkte.

In Bezug auf den Endpunkt Gesundheitszustand liegt somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für Pembrolizumab vor.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie KEYNOTE 204 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für den EORTC QLQ-C30 legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (definiert als Anstieg des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) vor.

Für die Endpunkte Erschöpfung, Schmerzen und Appetitverlust zeigte sich für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin.

In der Gesamtbetrachtung zeigen sich bei eingeschränkter Aussagesicherheit teilweise große positive Effekte auf einzelne Endpunkte.

B-Symptome

Für den Endpunkt Zeit bis zum erstmaligen Auftreten mindestens eines B-Symptoms zeigt sich für die relevante Teilpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In Bezug auf den Endpunkt B-Symptome liegt somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für Pembrolizumab vor.

Insgesamt ergibt sich in der Kategorie Morbidität eine deutliche Verbesserung in der Symptomatik unter Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin.

Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie KEYNOTE 204 die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Responderanalysen für die Zeit bis erstmaligen Verschlechterung (definiert als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) vor.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche, emotionale, soziale Funktion und Rollenfunktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin.

Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Insgesamt zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität durch eine Behandlung mit Pembrolizumab bei eingeschränkter Aussagesicherheit konsistente und teilweise große positive Effekte bei mehreren Endpunkten.

Es ergibt sich ein deutlicher Vorteil von Pembrolizumab bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 204 haben im Interventionsarm 97,5 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Im Vergleichsarm waren es 95,2 % der Patienten. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse gesamt werden lediglich ergänzend dargestellt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin.

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich für die relevante Teilpopulation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs sowie für immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Eine Auswahl spezifischer UEs ist nicht möglich, da die Daten zu häufigen UEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs für die relevante Teilpopulation unvollständig sind. Dies resultiert daraus, dass die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation den Subgruppenanalysen des pharmazeutischen Unternehmers entnommen wurden. Im Dossier liegen Subgruppenanalysen jedoch nur für häufige UEs / schwere UEs / SUEs, für die sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt hat, vor.

In der Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer selektiv Daten nur für die Neuropathien (PTs periphere Neuropathie und periphere sensorische Neuropathie) nach. Die Ergebnisse zu Neuropathien werden deshalb für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Zwar lässt sich für Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin ein statistisch signifikanter Vorteil bei den schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) feststellen; dieser Vorteil ist allerdings bezogen auf seine Effektgröße nicht ausreichend, um für die gesamte Endpunktkategorie einen für die Nutzenbewertung relevanten Unterschied festzustellen.

Somit lässt sich in dieser Endpunktkategorie für Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin weder ein relevanter Vorteil noch ein Nachteil feststellen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 204 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Gesundheitszustand, Symptomatik), gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Hinsichtlich der Mortalität kann für Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt werden. Bislang sind die Anteile der verstorbenen Patienten sehr klein; finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich positive Effekte der Behandlung mit Pembrolizumab, welche für die Endpunkte Erschöpfung, Schmerzen und Appetitverlust beobachtet wurden. Diese werden insgesamt als eine deutliche Verbesserung der Symptomatik bewertet werden.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich positive Effekte der Behandlung mit Pembrolizumab, welche für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, emotionale, soziale, körperliche Funktion und Rollenfunktion beobachtet wurden. Diese werden insgesamt als eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich bei den schwerwiegenden UEs, bei Abbrüchen wegen UEs, für den Endpunkt immunvermittelte SUEs sowie für immunvermittelte schwere UEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor. Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin vor. Dieser Vorteil ist allerdings bezogen auf seine Effektgröße nicht ausreichend um für die gesamte Endpunktkategorie einen für die Nutzenbewertung relevanten Unterschied festzustellen. Somit lässt sich in dieser Endpunktkategorie für Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin weder ein relevanter Vorteil noch ein Nachteil feststellen.

In der Gesamtbewertung findet Berücksichtigung, dass in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität bedeutsame Vorteile von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin vorliegen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse stellt der G-BA für Pembrolizumab in der Behandlung von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Brentuximab Vedotin fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist für die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Dies begründet sich zum einen in der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und zum anderen in den im Studienverlauf stark sinkenden und zwischen den Studienarmen differenziellen Rücklaufquoten des Fragebogens.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen systematisch verkürzte Beobachtungszeiten vor, weil die Erhebung zum Fragebogen EORTC QLQ C30 bis zur Krankheitsprogression oder bis maximal 1 Jahr, sowie bei Therapieabbruch und 30 Tage danach erfolgte. Für einen relevanten Anteil der Studienpopulation, die nach 1 Jahr Behandlung potenziell noch unter Risiko stand, liegen somit keine vollständigen Erhebungen für die gesamte Behandlungsdauer vor. Daher ist unklar, welche Effekte sich für die gesamte Behandlungsphase ergeben.

Eine weitere Unsicherheit ergibt sich daraus, dass systematisch aufbereitete Daten zu relevanten spezifischen Nebenwirkungen von Pembrolizumab für die relevante Teilpopulation nicht vorliegen. Der pharmazeutische Unternehmer reichte nur selektiv ausgewählte Daten für die Neuropathien ein.

Im Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur wird ausgeführt, dass der Behandlungseffekt von Pembrolizumab sowohl in der Studie KEYNOTE 204 als auch KEYNOTE 087 im Vergleich zu Brentuximab Vedotin bei Patienten in europäischen Studienzentren tendenziell weniger stark ausgeprägt ist als bei Patienten in nicht europäischen Studienzentren. Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Auswertungen in Bezug auf den Standort der Studienzentren (Europa versus außerhalb Europa) vorgelegt. Hieraus resultiert eine Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext in Deutschland.

In der Gesamtbetrachtung wird aus diesen Gründen die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

a2) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt liegen keine Daten vor.

b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt

Begründung:

Für die pädiatrische Zielpopulation (Kinder ≥ 3 Jahre) liegen keine RCT zum direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei Kindern ≥ 3 Jahre und Jugendlichen mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom will der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche anhand der Daten der Studie KEYNOTE 051 übertragen. Die Studie KEYNOTE 051 ist eine offene, 1-armige Phase 1 / 2 Studie zur Untersuchung von Pembrolizumab als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen onkologischen Indikationen. Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich Kinder und Jugendliche mit rezidivierendem und refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom relevant, die mit mindestens 2 vorangegangenen Therapien behandelt wurden. Diese Teilpopulation wurde in der Kohorte mit einem Programmed-Cell-Death-Ligand 1 (PD-L1)-positiven fortgeschrittenen rezidivierenden oder refraktären soliden Tumor / anderem Lymphom eingeschlossen (PD-L1-positive Kohorte) und nach Einführung des 7. Amendments in der Kohorte mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom (nachfolgend r/r c-HL-Kohorte bezeichnet).

In der r/r cHL-Kohorte wurden Kinder und Jugendliche ≥ 3 Jahre und ≤ 18 Jahre, unabhängig vom PD-L1-Status eingeschlossen, die entweder ein refraktäres klassisches Hodgkin Lymphom nach der Erstlinientherapie oder ein Hochrisiko und rezidivierendes klassisches Hodgkin Lymphom nach der Erstlinientherapie oder ein rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin Lymphom nach der Zweitlinientherapie hatten.

Die relevante Population mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom setzt sich wie folgt zusammen:

- 22 Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom, davon
 - 15 Patienten in der PD-L1-positiv-Kohorte und
 - 7 Patienten in der r/r-cHL-Kohorte
- 3 der 22 Patienten haben nur 1 Vortherapie und sind nicht relevant für das vorliegende Anwendungsgebiet. Es ist unklar, in welche Kohorte diese Patienten eingeschlossen wurden

Primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 051 ist die objektive Ansprechrates. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte sind Gesamtüberleben, B-Symptomatik und unerwünschte Ereignisse.

Für den Evidenztransfer von Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktären klassischem Hodgkin Lymphom (Studie KEYNOTE 204) auf Kinder und Jugendliche versucht der pharmazeutische Unternehmer anhand aller Endpunkte, für die es Ergebnisse in beiden Studien gibt, die Erkenntnisse zum Zusatznutzen von Pembrolizumab bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen.

Die Übertragung von Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche begründet der pharmazeutische Unternehmer mit der Vergleichbarkeit beider Populationen hinsichtlich des

Wirkungsmechanismus von Pembrolizumab, dem Erkrankungsbild des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin Lymphom, sowie anhand gleichgerichteter Effekte von Pembrolizumab hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen. Ein vergleichbares Erkrankungsbild sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit stellen für den G-BA wichtige Mindestvoraussetzungen für einen Evidenztransfer dar.

Zusammengenommen wird allerdings die konkrete Umsetzung des Evidenztransfers durch den pharmazeutischen Unternehmer aus den im Folgenden beschriebenen wichtigen Gründen für nicht sachgerecht erachtet:

Für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung muss als weiteres maßgebliches Kriterium die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Kinder als auch für Erwachsene identisch sein. In der Studie KEYNOTE 204 bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom wurde als Komparator Brentuximab Vedotin eingesetzt. Nach den Ausführungen der medizinischen Fachgesellschaften in der mündlichen Anhörung ist die Brentuximab Vedotin-Monotherapie im benannten Anwendungsgebiet bei Kindern keine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie. Stattdessen soll Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet bei Kindern nur in Kombination mit geeigneten Chemotherapeutika angewendet werden (siehe auch unter Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Punkt 4). Damit weicht die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Population der Erwachsenen und Kinder bezüglich des Arzneimittels Brentuximab Vedotin voneinander ab. Eine Übertragung von Evidenz der Erwachsenenstudie auf die pädiatrische Population ist damit nicht möglich.

Zudem unterscheiden sich die erwachsene und pädiatrische Studienpopulation dadurch, dass ein relevanter Anteil der pädiatrischen Population bereits mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt wurde. Für erwachsene Patienten, die mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt wurden, liegt kein Zusatznutzen vor (Beschluss vom 17.11.2017; Pembrolizumab beim Hodgkin Lymphom), der auf die Kinderpopulation übertragen werden könnte.

Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt.

Insgesamt lässt sich auf der Grundlage des Evidenztransfers kein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ableiten.

Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften kann Pembrolizumab für pädiatrische Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes mit dem Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 3 Patientengruppen unterschieden:

- a1) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.
- a2) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.
- b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt

Patientenpopulation a1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurden die Behandlungsoptionen Strahlentherapie, Brentuximab Vedotin, Vinblastin, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin, Lenalidomid, Etoposid sowie die autologe und allogene Stammzelltransplantation (jeweils nach erreichter Remission) als geeignete Komparatoren benannt.

Für die in der Patientenpopulation a1 betrachteten Patienten stellt Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die offene randomisierte kontrollierte Studie KEYNOTE 204 vor, in der Pembrolizumab mit Brentuximab Vedotin verglichen wurde.

Hinsichtlich der Mortalität kann für Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt werden. Bislang sind die Anteile der verstorbenen Patienten sehr klein; finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich positive Effekte der Behandlung mit Pembrolizumab, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet werden.

In der Gesamtbetrachtung zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich für die Nutzenbewertung für Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin weder relevante Vorteile noch Nachteile feststellen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse stellt der G-BA für Pembrolizumab in der Behandlung von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Brentuximab Vedotin fest.

Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft. Es kann somit in Bezug auf die Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt abgeleitet werden.

Patientenpopulation a2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurden die Behandlungsoptionen Strahlentherapie, Brentuximab Vedotin, Vinblastin, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin, Lenalidomid, Etoposid sowie die autologe und allogene Stammzelltransplantation (jeweils nach erreichter Remission) als geeignete Komparatoren benannt.

Für die in der Patientenpopulation a2 betrachteten Patienten stellt Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt liegen keine Daten vor.

Somit ist ein Zusatznutzen für Pembrolizumab nicht belegt.

Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurden die Behandlungsoptionen Chemotherapie (jeweils geeignete Induktions- und Hochdosischemotherapieschemata), Bestrahlung, autologe oder allogene Stammzelltransplantation jeweils nach erreichter Remission, Brentuximab Vedotin in Kombination mit geeigneten Chemotherapeutika sowie Nivolumab als geeignete Komparatoren benannt.

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei Kindern ≥ 3 Jahre und Jugendlichen mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom will der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse bei Erwachsenen (KEYNOTE 204) auf Kinder und Jugendliche anhand der Daten der Studie KEYNOTE 051 übertragen. Die Studie KEYNOTE 051 ist eine offene, 1-armige Phase 1 / 2 Studie zur Untersuchung von Pembrolizumab als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen onkologischen Indikationen.

Die konkrete Umsetzung des Evidenztransfers durch den pharmazeutischen Unternehmer wird als nicht sachgerecht erachtet, weil die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für Kinder und Erwachsene bezüglich der Anwendung von Brentuximab

Vedotin nicht identisch ist. In der Studie KEYNOTE 204 bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom wurde als Komparator Brentuximab Vedotin in Monotherapie eingesetzt. Nach den Ausführungen der medizinischen Fachgesellschaften in der mündlichen Anhörung ist die Brentuximab Vedotin-Monotherapie im benannten Anwendungsgebiet bei Kindern keine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie. Stattdessen soll Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet bei Kindern nur in Kombination mit geeigneten Chemotherapeutika angewendet werden. Damit weicht die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Population der Erwachsenen und Kinder bezüglich des Arzneimittels Brentuximab Vedotin voneinander ab. Eine Übertragung von Evidenz der Erwachsenenstudie auf die pädiatrische Population ist damit nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Pembrolizumab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet für pädiatrische Patienten in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

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 im vorliegenden Verfahren vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleitete Anzahl der Patienten der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar, weil Patienten, die vor dem Betrachtungsjahr neu erkrankt sind und im Betrachtungsjahr in die Zielpopulation von Pembrolizumab fallen nicht berücksichtigt wurden.

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: 26. Mai 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt pädiatrische Hämatologie und Onkologie.

Zudem sind für die Behandlung der Kinder und Jugendlichen die Anforderungen entsprechend der Richtlinie zur Kinderonkologie zu beachten.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie der Patientenpass enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter KEYTRUDA potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2021).

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

Es wurden die in den Fachinformationen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße von Erwachsenen: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht von Erwachsenen: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916). Für Kinder im Alter von 3 Jahren wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von 16,2 kg und für Jugendliche im Alter von 17-Jahren ein durchschnittliches Körpergewicht von 67,0 kg herangezogen.²

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7 Zyklen	1	8,7
b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT)				

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a				
Brentuximab vedotin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Vinblastin	max. 1 x pro 7-Tage-Zyklus ³	52,1 Zyklen	1	52,1
Strahlentherapie	patientenindividuell unterschiedlich			
allogene Stammzelltransplantation	patientenindividuell unterschiedlich			
autologe Stammzelltransplantation	patientenindividuell unterschiedlich			
b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	patientenindividuell unterschiedlich			
^a Es werden nur für die Wirkstoffe Brentuximab vedotin und Vinblastin Kosten dargestellt. Neben diesen stellen auch die Arzneimittel Etoposid, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin und Lenalidomid geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.				

³ Laut Fachinformation (Teva, Stand Januar 2020) wird empfohlen, Vinorelbin nicht häufiger als einmal innerhalb von 7 Tagen anzuwenden. Die Gabe kann auch seltener erfolgen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
^b Alle Arzneimitteltherapien, die einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen, sind im vorliegenden AWG nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden				

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.					
Pembrolizumab	2 mg/ kg = 32,4 mg -	32,4 mg -	1 x 100 mg -	17,4	17,4 x 100 mg -
	134 mg	134 mg	2 x 100 mg		34,8 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Brentuximab vedotin	1,8 mg/kg = 138,6 kg	138,6 kg	3 x 50 mg	17,4	52,2 x 50 mg
Vinblastin	4 mg/m ² - 6 mg/m ²	7,6 mg - 11,4 mg	1 x 10 mg - 2 x 10 mg	52,1	52,1 x 10 mg - 104,2 x 10 mg
Strahlentherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
allogene Stammzelltransplantation	patientenindividuell unterschiedlich				
autologe Stammzelltransplantation	patientenindividuell unterschiedlich				
b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	patientenindividuell unterschiedlich				
<p>^a Es werden nur für die Wirkstoffe Brentuximab vedotin und Vinblastin Kosten dargestellt. Neben diesen stellen auch die Arzneimittel Etoposid, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin und Lenalidomid geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.</p> <p>^b Alle Arzneimitteltherapien, die einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen, sind im vorliegenden AWG nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden</p>					

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 (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und					
b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3.037,06 €	1,77 €	170,17 €	2.865,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a					
Brentuximab vedotin 50 mg	1 PIK	3.429,04 €	1,77 €	192,56 €	3.234,71 €
Vinblastin 10 mg	1 DFL	129,90 €	1,77 €	15,04 €	113,09 €
Strahlentherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
allogene Stammzelltransplantation	patientenindividuell unterschiedlich				
autologe Stammzelltransplantation	patientenindividuell unterschiedlich				
b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	patientenindividuell unterschiedlich				

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<p>^a Es werden nur für die Wirkstoffe Brentuximab vedotin und Vinblastin Kosten dargestellt. Neben diesen stellen auch die Arzneimittel Etoposid, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin und Lenalidomid geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.</p> <p>^b Alle Arzneimitteltherapien, die einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen, sind im vorliegenden AWG nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden</p> <p>Abkürzungen: DFL = Durchstechflaschen; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates</p>					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2021

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:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 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. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Mai 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. April 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 30. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. März 2021 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 29. Juni 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 9. August 2021 statt.

Mit Schreiben vom 9. August 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 23. August 2021 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 7. September 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. August 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. August 2021 1. September 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken