

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 (Neubewertung nach Fristablauf:
Urothelkarzinom, CPS \geq 10, Erstlinie)

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	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15

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 pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Pembrolizumab am 20. Dezember 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 20. Juni 2019 wurde eine Befristung bis zum 1. Juli 2020 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 5. März 2020 durch eine Befristung bis zum 1. April 2021 verlängert.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Pembrolizumab am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo am 23. März 2021 das abschließende Dossier beim G-BA 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 (A21-34) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

Urothelkarzinom

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.09.2021):

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms 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.

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

- Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

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. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen für die Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei für Cisplatin nicht geeigneten Patienten neben Pembrolizumab die Wirkstoffe Doxorubicin, Methotrexat und Atezolizumab zur Verfügung.
- 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,
Beschlüsse vom 16. März 2018 (Erstbewertung neues AWG)
und 20. Juni 2019 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse/Zulassungseinschränkung)

- Pembrolizumab,
Beschlüsse vom 16. März 2018 (Erstbewertung neues AWG)
und 20. Juni 2019 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher
Erkenntnisse/Zulassungseinschränkung)

Beschlüsse zur Anlage VI (Off-Label-Use) der Arzneimittel-Richtlinie:

- Kombinationstherapie mit Carboplatin und Gemcitabin, Beschluss vom
20. Mai 2021

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.

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

Eine relevante Anzahl von Patientinnen und Patienten ist allerdings nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet. Die von Leitlinien insbesondere für dieses Patientenkollektiv empfohlene Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, kann jedoch im Rahmen eines Off-Label-Use verordnet werden (vgl. Anlage VI (Off-Label-Use) der Arzneimittel-Richtlinie).

Patientinnen und 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 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 im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. In der Nutzenbewertung konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten (Beschluss vom 20.06.2019). Die Geltungsdauer des entsprechenden Beschlusses wurde befristet. Atezolizumab wird daher derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Vor diesem Hintergrund hat der G-BA für Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht geeignet sind, Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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:

Für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die erneute Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Erstbeschlusses vom 20. Juni 2019 legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen und dreiarmligen Studie KEYNOTE 361 mit Datenschnitt vom 29. April 2020 vor. Die Darstellung der Ergebnisse aus dieser Studie entspricht den Auflagen der Befristung.

Bei der Studie KEYNOTE 361 handelt es sich um eine noch laufende Phase-III-Studie, die in 172 Studienzentren in 21 Ländern durchgeführt wird. Eingeschlossen wurden 1010 Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom ohne vorangegangene systemische Chemotherapie. Die Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis 1:1:1 in einen der drei Studienarme, stratifiziert nach PD-L1-Status (CPS ≥ 10 % und CPS < 10 %). Die Studienteilnehmenden wurden mit einer Pembrolizumab-Monotherapie, einer Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie oder nur mit einer Chemotherapie behandelt. Das Chemotherapieregime bestand aus einer Kombination von Cisplatin und Gemcitabin oder einer Kombination von Carboplatin und Gemcitabin und wurde vor Randomisierung nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Die primären Endpunkte der Studie KEYNOTE 361 waren das Gesamtüberleben (OS) und das Progressionsfreie Überleben (PFS). Außerdem wurden Endpunkte zu Morbidität, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben.

Gemäß Zulassung werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Pembrolizumab-Monotherapie und Chemotherapie (Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin) in der Subpopulation mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) betrachtet. Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, waren entsprechend folgender Kriterien definiert: Eastern-Cooperative-Oncology-Group-(ECOG)-Leistungsstatus ≥ 2 oder Karnofsky-Leistungsstatus ≤ 70 %, Kreatinin-Clearance ≤ 60 ml/min, Hörverlust in der Audiometrie \geq Grad 2, Periphere Neuropathie \geq Grad 2 oder Herzinsuffizienz nach New-York-Heart-Association-(NYHA)-Klasse $> III$. Diese für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst 56 Personen im Pembrolizumab-Arm und 64 Personen im Chemotherapie-Arm. Die Wahl von Carboplatin als Komponente der Kombinationschemotherapie war bei ca. 70 % der Patientinnen und Patienten durch eine Niereninsuffizienz begründet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 361. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Symptomatik

Die Endpunkte der Symptomatik wurden über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Endpunkte Atemnot, Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, Schmerzen, Schlaflosigkeit und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab.

Vor dem Hintergrund des nur geringfügigen Effektes für den Endpunkt Appetitverlust wird insgesamt für den Endpunkt Symptomatik kein Nachteil abgeleitet.

Gesundheitszustand

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde über die EQ-5D VAS erhoben. Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde in der Studie erhoben, für die in der Nutzenbewertung betrachtete Teilpopulation jedoch nicht im Dossier dargestellt.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 30 Tage (für UE und schwere UE) bzw. bis zu 90 Tage (für schwerwiegende UE) erhoben.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und Chemotherapie vor.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE ab CTCAE-Grad 3 lässt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab feststellen. Die Rate schwerer UE ist in beiden Behandlungsgruppen hoch (72,7 % Pembrolizumab vs. 88,7 % Chemotherapie). Im Pembrolizumab-Arm traten die schweren UE im Median 2,5 Monate später auf als im Chemotherapie-Arm.

Abbruch wegen UE, Immunvermittelte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Abbruch wegen UE sowie immunvermittelte SUE und immunvermittelten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Spezifische UE

Für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC; schwere UE, CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber einer Kombinationstherapie mit Carboplatin und Gemcitabin.

Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UE, CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UE, CTCAE-Grad ≥ 3) ist ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie zu sehen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen zeigt sich in den Gesamtraten nur bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein positiver Effekt von Pembrolizumab gegenüber der Kombination von Carboplatin und Gemcitabin. In den Gesamtraten der schwerwiegenden UE und der Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Detail zeigen sich in der Betrachtung der spezifischen UE sowohl Vor- wie Nachteile.

Gesamtbewertung

Für die erneute Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie KEYNOTE 361 vor. In der noch laufenden Studie wird Pembrolizumab mit der Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin verglichen. Die für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation der Studie

umfasst Erwachsene, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 exprimieren (CPS \geq 10). Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Endpunkte der Symptomatik wurde über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 abgebildet. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich nur für den Endpunkt Appetitverlust, bei dem sich ein Nachteil von Pembrolizumab zeigt. Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben wurde, bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen zeigt sich in den Gesamtraten nur bei den schweren UE (CTCAE-Grad \geq 3) ein positiver Effekt von Pembrolizumab gegenüber der Kombination von Carboplatin und Gemcitabin. In den Gesamtraten der schwerwiegenden UE und der Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Detail zeigen sich in der Betrachtung der spezifischen UE sowohl Vor- wie Nachteile.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liegt allein bei den Nebenwirkungen eine statistisch signifikante Verbesserung vor, die auf dem positiven Effekt in einem Endpunkt, den schweren UE (CTCAE-Grad \geq 3), basiert. Im Gesamtüberleben, der Symptomatik, im Gesundheitszustand sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich dagegen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Vor diesem Hintergrund wird der vorliegende positive Effekt bei den Nebenwirkungen als nicht hinreichend erachtet, um insgesamt eine relevante und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens festzustellen.

Im Ergebnis einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA somit fest, dass für Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) \geq 10 exprimieren, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der Indikation „Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) \geq 10 exprimieren.“ nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Erstbeschlusses vom 20. Juni 2019. Für diese Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen und dreiarmligen Studie KEYNOTE 361 mit Datenschnitt vom 29. April 2020 vorgelegt. Die für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation der Studie umfasst Erwachsene, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 exprimieren (CPS \geq 10).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die Chemotherapie bestehend aus Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin bestimmt.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Daten zur Morbidität liegt sowohl in der Symptomatik als auch für den Gesundheitszustand kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie, der auf dem positiven Effekt in einem Endpunkt, den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3), basiert.

Vor dem Hintergrund, dass sich im Gesamtüberleben, der Symptomatik, im Gesundheitszustand sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dagegen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungen zeigen, wird der vorliegende positive Effekt bei den Nebenwirkungen als nicht hinreichend erachtet, um insgesamt eine relevante und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens festzustellen.

Im Ergebnis einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA somit fest, dass für Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Dessen Herleitung der Patientenzahlen ist grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet, die tendenziell zu einer Unterschätzung führen.

Zum einen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer nur Auswertungen mit Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom im Stadium IV nach UICC-Klassifikation sowie der kodierten Diagnose Harnblasenkarzinom (nach ICD-10: C67). Hierbei bleiben diejenigen unberücksichtigt, bei denen eine Tumorerkrankung früheren Stadiums diagnostiziert und später ein Progress ins Stadium IV festgestellt wurde, oder deren Tumorentität zunächst noch unbekannt war.

Außerdem weisen einige Quellen einen hohen Anteil von Fällen auf, bei denen das Tumorstadium nicht berichtet wurde. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt zwar diese Unsicherheit bei der Angabe der Fallzahlen. Allerdings ergäbe sich eine Abweichung von der vom pharmazeutischen Unternehmer zugrunde gelegten Verteilung, wenn Fälle mit unbekanntem Stadium ausgeschlossen würden.

Weiterhin zieht der pharmazeutische Unternehmer für die Schätzung des Anteils Cisplatin-ungeeigneter Personen nur eine Studie heran, die als einziges Kriterium die Nierenfunktion berücksichtigt. Für den Ausschluss von Cisplatin als Therapieoption sind jedoch weitere relevante Kriterien publiziert, auf die auch in der S3-Leitlinie zum Harnblasenkarzinom

verwiesen wird.^{2,3} Deren Einbeziehung würde zu einem höheren Anteil Cisplatin-ungeeigneter Patientinnen und Patienten führen als vom pharmazeutischen Unternehmer angegeben.

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: 2. Juli 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 Erwachsenen mit Urothelkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. 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. 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 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.

² Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/> (abgerufen am: 23.04.2021).

³ Galsky, M.D., et al., Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol, 2011. 29(17): p. 2432-8.

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Als Berechnungsgrundlage wurden die Dosierungshinweise und Behandlungsdauer aus dem Beschluss zur Anlage VI (Off-Label-Use) vom 20. Mai 2021 und die medianen Patientencharakteristika der Studienpopulation aus der Publikation de Santis et al. (2012) herangezogen.⁴ So wurde für die Berechnung der Carboplatin-Dosis die mediane glomeruläre Filtrationsrate (GFR) der untersuchten Patientengruppe von 50 ml/min verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,9 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).⁵

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	alle 21 Tage	17,4	1	17,4
	oder			
	alle 42 Tage	8,7	1	8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin				
Carboplatin	alle 21 Tage	4-6	1	4-6
Gemcitabin	Tag 1 und 8, Zykluswiederbeginn an Tag 22	8-12	1	8-12

⁴ De Santis, et al. (2012). Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. Journal of clinical, 30(2), 191–199.

⁵ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin					
Carboplatin	4,5 x [GFR+25] mg über 1 Stunde	337,5 mg	2 x 150 mg, 1 x 50 mg	4-6	8 bis 12 x 150 mg, 4 bis 6 x 50 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ²	1 900 mg	1 x 2 000 mg	8-12	8 bis 12 x 2 000 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 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	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	1 IFK	3 037,06 €	1,77 €	170,17 €	2 865,12 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin					
Carboplatin 150 mg/15 ml	1 IFK	82,79 €	1,77 €	3,40 €	77,62 €
Carboplatin 50 mg/5 ml	1 IFK	34,38 €	1,77 €	1,11 €	31,50 €
Gemcitabin 2000 mg/50 ml	1 IFK	193,96 €	1,77 €	8,68 €	183,51 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.					

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 25. September 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 26. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. 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.

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	25. September 2018	Bestimmung 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
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