

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet:

Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS),
Kombination mit Chemotherapie)

Vom 5. Mai 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	14
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	16
2.4	Therapiekosten	16
3.	Bürokratiekostenermittlung	26
4.	Verfahrensablauf	27

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. Februar 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 19. Oktober 2021 hat Keytruda die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 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. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 12. November 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] \geq 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene 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

Keytruda ist in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 05.05.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit lokal rezidivierenden nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie:

eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: 5-Fluorouracil, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Doxorubicin (liposomal), Epirubicin, Gemcitabin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, Paclitaxel, Vincristin, Vinorelbin, Bevacizumab und Atezolizumab.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Therapie (Strahlentherapie) kommt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in vorliegender Therapiesituation in Betracht.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Pembrolizumab liegt folgender Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
 - Atezolizumab; Beschluss vom 2. April 2020Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Pembrolizumab liegen folgende Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:
 - Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:
 - Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau
 - Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung - § 4 ausgeschlossene Methoden:
 - Protonentherapie beim Mammakarzinom
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Da das Anwendungsgebiet sich auf den dreifach-negativen Rezeptorstatus bezieht, werden keine endokrinen Therapien sowie Therapien, die ausschließlich bei HER2-positivem Brustkrebs angezeigt sind, berücksichtigt.

Die Evidenz für Therapieoptionen im Anwendungsgebiet bezieht sich nur zum Teil explizit auf die Patientenpopulation mit nachgewiesenem dreifach-negativem Brustkrebs. Auch in den Therapieempfehlungen der Leitlinien wird das Merkmal „dreifach-negativer Brustkrebs“ überwiegend nicht explizit adressiert; eine entsprechende Differenzierung ergibt sich jedoch aufgrund distinkter Empfehlungen für Patientinnen mit HER2-positivem bzw. Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs.

Auf Basis einhelliger Leitlinienempfehlungen stellt die zytotoxische Chemotherapie den Therapiestandard für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal fortgeschrittenem dreifach Rezeptor-negativem Brustkrebs dar, dabei soll die Chemotherapie ein Anthrazyklin oder ein Taxan enthalten. Dabei stellt sowohl die Monotherapie mit einem Anthrazyklin oder einem Taxan als auch die Kombinationstherapie eine etablierte Behandlungsoption dar.

Unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen kommen demnach als Monotherapien Doxorubicin, Doxorubicin liposomal, Epirubicin und Docetaxel, sowie Paclitaxel in Betracht.

Die Kombinationstherapie besteht vorwiegend aus der Kombination verschiedener Chemotherapien, darunter ein Anthrazyklin oder ein Taxan oder beide in Kombination. In Frage kommende Kombinationschemotherapien gemäß Evidenz und Zulassung sind Paclitaxel in Kombination mit einem Anthrazyklin (Epirubicin + Paclitaxel) sowie in Kombination mit Gemcitabin, Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin sowie in Kombination mit Capecitabin, Doxorubicin (auch liposomal) + Cyclophosphamid, Epirubicin + Cyclophosphamid, Epirubicin + Docetaxel sowie Epirubicin + Paclitaxel.

Die vorstehend genannten Mono- und Kombinationschemotherapien sind für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen geeignet.

Die Kombinationschemotherapie weist stärkere Effekte auf, ist aber auch mit stärkeren Nebenwirkungen belastet. Sie kann z.B. bei raschem Tumorwachstum oder starken Beschwerden angezeigt sein. Zusätzlich kommt auch die Kombination mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab in Betracht. Dabei stellt Bevacizumab aufgrund der Evidenzlage eine mögliche, aber keine regelhafte Therapieoption dar.

Auf Basis der Evidenz können Anthrazykline und Taxane auch angewendet werden, wenn Anthrazykline und/oder Taxane bereits in der neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie eingesetzt wurden und ein entsprechend später Rezidiv auftritt. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde deshalb davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die bereits eine adjuvante oder neoadjuvante Taxan- und/oder Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben und ein entsprechend später Rezidiv auftritt, für eine erneute Behandlung des metastasierten Brustkrebses mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen grundsätzlich geeignet sein können.

Des Weiteren steht zur Erstlinienbehandlung auch Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Verfügung. Mit dem Beschluss vom 2. April 2020 wurde durch den

G-BA für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC, deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

Eine abschließende Bewertung des therapeutischen Stellenwerts von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel kann derzeit noch nicht vorgenommen werden, weshalb Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.

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:

a) Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

Für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal rezidivierenden nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

Für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie außer nab-Paclitaxel oder Paclitaxel zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal rezidivierenden nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der laufenden, doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie KEYNOTE 355 vor.

In der Studie KEYNOTE 355 wurde Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie verglichen. Die Chemotherapie war dabei jeweils eine Chemotherapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes unter Verwendung von Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin.

In die Studie KEYNOTE 355 wurden insgesamt 847 erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC eingeschlossen, die zuvor noch keine Chemotherapie für dieses Krankheitsstadium erhalten hatten. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie (N = 566) oder Placebo + Chemotherapie (N = 281) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Chemotherapie (Taxane vs.

Gemcitabin/Carboplatin), Tumor PD-L1-Status (CPS ≥ 1 vs. CPS < 1) und Vortherapie mit derselben Chemotherapie-Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein).

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu einer Teilpopulation der Studie KEYNOTE 355 vor. Diese Teilpopulation umfasst, entsprechend der Zulassung, Patientinnen, die PD-L1 exprimierende Tumoren mit einem CPS ≥ 10 aufweisen.

Bedingt durch die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden zusätzlich nur die Wirkstoffe Paclitaxel und nab-Paclitaxel als Chemotherapie im Kontroll- als auch im Interventionsarm betrachtet. Für den Interventionsarm liegen daher keine Daten für die Kombination von Pembrolizumab mit weiteren zugelassenen Chemotherapie-Kombinationspartnern vor.

Die relevante Teilpopulation umfasste 96 Patientinnen im Interventionsarm und 47 Patientinnen im Vergleichsarm. Die Charakteristika der relevanten Teilpopulation sind zwischen den beiden Behandlungsarmen überwiegend vergleichbar. Die Patientinnen waren im Mittel etwa 55 Jahre alt und ca. 63% der Patientinnen hatten einen ECOG-PS von 0.

Im Interventionsarm wurde Pembrolizumab (200 mg) bzw. im Vergleichsarm Placebo in 21-Tages-Zyklen angewendet. Die Behandlung mit Pembrolizumab war auf eine maximale Behandlungsdauer von 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) begrenzt, was von den Vorgaben der Fachinformation abweicht, die eine Therapie bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität vorsehen. Die Chemotherapie erfolgte in 28-Tages-Zyklen sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm an den Tagen 1, 8 und 15. Paclitaxel wurde in der Dosierung 90 mg/m² KOF bzw. nab-Paclitaxel in der Dosierung 100 mg/m² KOF appliziert.

In der relevanten Teilpopulation erhielten im Interventionsarm 49 % der Patientinnen eine vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie, im Kontrollarm 45 %. Die Art der vorherigen (neo)adjuvante Chemotherapie war zwischen den Behandlungsarmen überwiegend vergleichbar (taxanhaltig 40% vs. 32%; platinhaltig 7% vs. 9%; anthrazyklinhaltig 46% vs. 40%).

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zur Krankheitsprogression (festgestellt mittels RECIST-Kriterien Version 1.1), bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder interkurrenter Erkrankungen, die den Abbruch der Studienmedikation erforderlich machen, oder bis zum Therapieabbruch nach ärztlicher Entscheidung oder Entscheidung der Patientinnen und Patienten. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht vorgesehen.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 355 sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Zudem werden Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Die Studie wird in 251 Studienzentren in Australien, Asien, Europa, Neuseeland, Nord- und Südamerika durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der präspezifizierten finalen Analyse der Studie KEYNOTE 355 (Datenschnitt vom 15. Juni 2021) herangezogen.

Limitation der Studie KEYNOTE 355

Die vorliegende Zulassung basiert auf der Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit einer Chemotherapie. Die Chemotherapie wird hierbei nicht näher präzisiert und das zugelassene

Anwendungsgebiet schränkt auch nicht auf die in der Studie KEYNOTE 355 eingesetzten Chemotherapeutika Paclitaxel, nab-Paclitaxel sowie Gemcitabin/Carboplatin ein.²

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung die pivotale Studie KEYNOTE 355 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel, Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin untersucht wird.

Dabei wird eine Teilpopulation betrachtet, da in der Studie auch die Gabe von über die zweckmäßige Vergleichstherapie hinausgehenden Therapien möglich war. Bedingt durch die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden somit nur die Wirkstoffe nab-Paclitaxel und Paclitaxel als Chemotherapie im Kontroll- als auch im Interventionsarm betrachtet. Für den Interventionsarm liegen daher keine Daten für die Kombination von Pembrolizumab mit weiteren zugelassenen Chemotherapie-Kombinationspartnern vor.

Hinsichtlich der Möglichkeit der Kombination mit einer Chemotherapie, die nicht präzisiert wird, führt die EMA im EPAR aus: “[...] Although not all drugs have been combined with pembrolizumab, and there are not necessarily safety data available for each combination, it is not expected that the benefit/risk balance will differ with other combinations, therefore, in line with EMA guidelines, the use of “chemotherapy” in SmPC 4.1 can be considered acceptable.[...]” Die Möglichkeit einer Extrapolation auf die Kombination von Pembrolizumab mit anderen zur Behandlung des TNBC eingesetzten Chemotherapien begründet die EMA mit klinischen Studien, die eine entsprechende Wirksamkeit gezeigt haben (KEYNOTE-522³ und ENHANCE-1⁴). Zusätzlich führt die EMA aus, dass hinsichtlich der Nutzen-Risiko-Abschätzung keine Unterschiede zwischen den verschiedenen eingesetzten Chemotherapeutika in Kombination mit Pembrolizumab zu erwarten sind. Folgende mögliche Chemotherapien werden basierend auf aktuellen Leitlinien (ESMO ABC 5th⁵) von der EMA aufgeführt: Anthrazykline, Taxane, Antimetabolite (Capecitabin, Gemcitabin), Eribulin, Platin sowie Kombinationschemotherapien für Patientinnen und Patienten, die einen schnellen klinischen Progress, lebensbedrohlichen viszerale Metastasen oder eine Indikation zur schnellen Symptom- und/oder Krankheitskontrolle aufweisen.

Im Stellungnahmeverfahren weisen klinische Experten daraufhin, dass die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab mit Anthrazyklinen im der Versorgung keinen Stellenwert hat. Sie verweisen dazu auf fehlende Studiendaten. Hinsichtlich der Kombination aus Pembrolizumab mit Gemcitabin/Carboplatin wird ausgeführt, dass diese Therapieoption im klinischen Versorgungskontext relevant ist.

Somit wurden vom pharmazeutischen Unternehmer allein für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel für die Nutzenbewertung Daten vorgelegt, jedoch nicht in Kombination mit einer anderen Chemotherapie. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen weitere Chemotherapie-Wirkstoffe zur Verfügung, die laut vorliegender Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet werden können und denen nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse ein relevanter Stellenwert beigemessen wird. Im Unterschied zur Fragestellung der Zulassung, bei der das Nutzen-Risiko-Verhältnis bewertet wird, ist für die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beurteilen, inwieweit in

²Keytruda - European Public Assessment Report (EPAR) - EMEA/H/C/003820/II/0099; https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0099-epar-assessment-report-variation_en.pdf

³Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer; Peter Schmid et al.; N Engl J Med 2020; 382:810-821

⁴Eribulin Plus Pembrolizumab in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (ENHANCE 1): A Phase Ib/II Study; Tolaney et al.; Clin Cancer Res (2021) 27 (11): 3061–3068.

⁵Cardoso et al., 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1623-1649.

Bezug auf die vorliegenden patientenrelevanten therapeutischen Effekte eine Extrapolation auf weitere Chemotherapie-Kombinationspartner vorgenommen werden könnte.

Als Chemotherapie-Kombinationspartner können pharmakologisch sehr unterschiedliche Chemotherapien und zudem auch Variationen im Behandlungsregime in Bezug auf eine bestimmte Chemotherapie in Betracht kommen. Hinsichtlich der Wirkung in Kombination mit Pembrolizumab bzw. mit Wirkstoffen aus der Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde bislang nur eine bestimmte Auswahl an Chemotherapie-Kombinationspartner in Phase 3-Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet untersucht (Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Gemcitabin/Carboplatin).

Aus dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren liegen keine entsprechend aussagekräftigen Daten und auch keine Erkenntnisse nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Kenntnisse vor, die mit hinreichender Sicherheit annehmen lassen könnten, dass die vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten therapeutischen Effekte auf weitere Chemotherapie-Kombinationspartner übertragbar seien.

Dies führt in der vorliegenden Bewertung des G-BA im Ergebnis zu entsprechend unterschiedlichen Aussagen zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zum einen für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel, und zum anderen für Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Der Wirkstoff nab-Paclitaxel aus der Wirkstoffklasse der Taxane ist nicht zugelassen zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms. Um nachzuweisen, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien in seinem Dossier dargelegt. Es handelt sich hierbei zum einen um die Studien von Luhn 2019 (Flatiron Health Datenbank), Gradishar 2005 (Studie CA0120-0) und Rugo 2015. Darüber hinaus wurden die Studien von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 dargestellt.

Diese Studien wurden bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Atezolizumab im gleichen Anwendungsgebiet vorgelegt und werden vom G-BA für die vorliegende Bewertung wie folgt analog beurteilt.⁶

Von diesen eingereichten Studien erscheinen aus Sicht des G-BA insbesondere die Publikationen von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 geeignet. Diesen liegt eine Phase II-Studie zugrunde, in welche Patientinnen mit zuvor unbehandeltem metastasierenden Brustkrebs in die Studienarme 1. nab-Paclitaxel 300mg/m² Körperoberfläche (KOF) dreiwöchentlich, 2. nab-Paclitaxel 100mg/m² KOF wöchentlich, 3. nab-Paclitaxel 150mg/m² KOF wöchentlich sowie 4. Docetaxel 100mg/m² KOF dreiwöchentlich randomisiert wurden. Aus der Publikation Gradishar 2009 sind Ergebnisse zum Therapieansprechen (Progressionsfreies Überleben und Overall Response Rate) zu entnehmen. Daten zum Gesamtüberleben lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor, diese wurden innerhalb der Publikation aus dem Jahr 2012 dargestellt.

⁶ Gemeinsamer Bundesausschuss. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom Vom 2. April 2020.

Wenngleich die statistische Aussagekraft dieser Phase II-Studie begrenzt ist, und auch die Autoren darauf hinweisen, dass die Ergebnisse in einer Phase III-Studie zu bestätigen seien, erachtet der G-BA die Studie im Sinne einer best verfügbaren Evidenz als hinreichend geeignet, um für eine Beurteilung der Vergleichbarkeit im therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet von Pembrolizumab zugelassenen Taxan, hier Docetaxel, herangezogen werden zu können. Diese Beurteilung erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel geeignet sein können.

In der vorgelegten Studie KEYNOTE 355 wurde sowohl nab-Paclitaxel als auch Paclitaxel als Komparatoren eingesetzt. Anhand von Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) lässt sich abschätzen, dass die Ergebnisse zum Vergleich Pembrolizumab mit nab-Paclitaxel hinreichend auf einen Vergleich Pembrolizumab mit Paclitaxel anwendbar sind. Die

Darüber hinaus werden für diese Beurteilung die Stellungnahmen seitens klinischer Experten im vorliegenden Verfahren zu dieser Fragestellung herangezogen. Diese weisen insgesamt auf die Relevanz von nab-Paclitaxel in der vorliegenden Therapiesituation hin. Dies spiegelt sich auch in aktuellen Leitlinien wider, darunter auch der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), in welchen nab-Paclitaxel entweder explizit empfohlen wird oder aber von einer Empfehlung zu einer Taxantherapie umfasst wird.

Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator hinreichend geeignet sind, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vornehmen zu können.

Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie KEYNOTE 355 regelhaft verwendeten Dosierungen von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.

In Bezug auf die Dosierung von nab-Paclitaxel wird in Leitlinien vorwiegend auf eine Dosierung von 125 mg/m² KOF wöchentlich an den Tagen 1,8 und 15 eines 28 Tageszyklus abgestellt.

Für Paclitaxel finden sich keine dezidierten Angaben zur Dosierung von Paclitaxel als Monotherapie in der Erstlinie in der Fachinformation. In den Leitlinien liegen keine einheitlichen Angaben vor. In den in den Leitlinien referenzierten Studien wurde am häufigsten ein Dosierungsschema von 175 mg/m² KOF Paclitaxel alle 3 Wochen oder 80 bis 90 mg/m² KOF Paclitaxel wöchentlich verwendet. Auf Basis der vorliegenden Informationen erscheint das in der Studie KEYNOTE 355 angewendete Dosierungsschema mit 3 Applikationen, gefolgt von 1 Woche Pause, nicht angemessen und lässt eine Unterversorgung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vermuten.

Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde sowohl die in der Studie KEYNOTE 355 angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch sowohl eine reduzierte Dosierung als auch die wöchentliche Gabe akzeptabel sein. In die vorliegende Studie wurden jedoch überwiegend Patientinnen und Patienten, welche sich zu Studienbeginn in einem gemäß ECOG-Performance Status guten Allgemeinzustand befanden, eingeschlossen.

Es bestehen des Weiteren Unsicherheiten hinsichtlich der Eignung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Paclitaxel. Gemäß Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 355 musste eine (neo)adjuvante Therapie mit Anthrazyklinen erfolgt sein, eine Kontraindikation für Anthrazykline vorliegen oder Anthrazykline gemäß Einschätzung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes nicht die beste Behandlungsoption

darstellen. Es liegen jedoch keine Daten vor, anhand derer überprüft werden kann, ob Anthrazykline tatsächlich für keine Patientin bzw. keinen Patienten mehr in Frage kommen. Des Weiteren bleibt auf Basis der Patientencharakteristika unklar, inwiefern für Patientinnen und Patienten auch eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Kombinationstherapie angezeigt gewesen wäre.

Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender, relevanter Unsicherheiten rechtfertigt, nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneten Komparator für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerFO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.

Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte nab-Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

a) Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie KEYNOTE 355 operationalisiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war in der Studie KEYNOTE 355 operationalisiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Auswertung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).

Es zeigt sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels

bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie KEYNOTE 355 mittels der mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.

Operationalisiert wurde die Erhebung der Symptomatik als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.

Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ergibt sich für die Skala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.

Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 ergibt sich für die Skala „Symptome im Armbereich“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.

Beim Gesundheitszustand, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte in der visuellen Analog Skala des EQ-5D (EQ-5D VAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Morbidität sowohl ein Vorteil als auch ein Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vor. Insgesamt ergibt sich kein relevanter Unterschied.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie KEYNOTE 355 mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Operationalisiert wurde die Erhebung der Lebensqualität als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.

In den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Auch für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 („Körperbild“, „sexuelle Aktivität“ und „Zukunftsperspektive“) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Für die Skala „sexueller Genuss“ liegen keine verwertbaren Daten vor.

In Bezug auf die Lebensqualität lässt sich somit insgesamt kein Vor- oder Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel feststellen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie KEYNOTE 355 traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Für die spezifischen UE Diarrhoe (PT, UEs), Dysgeusie (PT, UEs) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, liegen Daten zur relevanten Teilpopulation aus der Studie KEYNOTE 355 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

In der Kategorie Morbidität ergibt sich innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für die Skala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 ergibt sich für die Skala „Symptome im Armbereich“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. In der Gesamtbetrachtung wird hinsichtlich der Morbidität insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt.

In den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 („Körperbild“, „sexuelle Aktivität“ und „Zukunftsperspektive“) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Skala „sexueller Genuss“ liegen keine verwertbaren Daten vor. In Bezug auf die Lebensqualität lässt sich somit insgesamt kein Vor- oder Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel feststellen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE.

Insgesamt liegen ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben, keine relevanten Unterschiede in der Morbidität und Lebensqualität, keine relevanten Unterschiede in den Gesamtraten zu unerwünschten Ereignissen und im Detail Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen vor. Bezüglich der Nebenwirkungen wird insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt.

In der Gesamtbewertung wird im vorliegenden Fall in Abwägung der beschriebenen Unsicherheiten und der Größe des Effektes beim Gesamtüberleben eine Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens vorgenommen. Für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel bei Erwachsenen mit lokal rezidivierenden nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, wird ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Bei der zugrundeliegenden Studie KEYNOTE 355 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als hoch bewertet, da in beiden Behandlungsarmen ein stark sinkender und zwischen den Behandlungsarmen ein stark differenzieller Rücklauf der jeweiligen Fragebögen vorlag.

Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie KEYNOTE 355 regelhaft verwendeten Dosierungen von den Komparatoren nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde sowohl die in der Studie KEYNOTE 355 angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-Paclitaxel und Paclitaxel kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch sowohl eine reduzierte Dosierung als auch die 3-wöchentliche Gabe gefolgt von 1-wöchiger Therapiepause akzeptabel sein.

Eine weitere Unsicherheit besteht hinsichtlich der Frage, inwiefern bzw. für welchen Anteil der in die Studie KEYNOTE 355 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Versorgungsrealität auch eine Anthrazyklin-haltige Kombinationstherapie in Betracht kommen könnte.

Demzufolge wird in der Gesamtbetrachtung die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„Keytruda ist in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt.“

Der Bewertung liegt die Studie KEYNOTE 355 zugrunde, in der Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin im Vergleich zu Paclitaxel oder nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin untersucht worden ist. Die Bewertung basiert auf Auswertungen zu einer Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit PL1-exprimierendem Tumor ($CPS \geq 10$) entsprechend der Zulassung und der Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) vor Randomisierung.

Da der Bewertung allein Daten für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vorliegen, jedoch nicht in Kombination mit einer anderen Chemotherapie, werden diesbezüglich getrennte Aussagen zum Zusatznutzen vorgenommen:

- a) Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel
- b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

Bewertung des Zusatznutzens für a)

Für die Bewertung liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich insgesamt keine relevanten Unterschiede.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.

Im Ergebnis stellt der G-BA einen beträchtlicher Zusatznutzen fest.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Anhaltspunkt eingestuft.

Bewertung des Zusatznutzens für b)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Jedoch ergeben sich folgende Unsicherheiten, die insgesamt zu einer Unterschätzung führen:

Im Vergleich zu den vom Robert-Koch-Institut und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland prognostizierten Inzidenzen geht der pharmazeutische Unternehmer von niedrigeren Inzidenzraten für das Mammakarzinom bei Frauen aus.

Hinsichtlich der Stadienverteilung ergeben sich Unsicherheiten für die Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom mit unbekanntem Stadium bzw. in Stadium

IV bei Erstdiagnose. Zusätzlich werden Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Stadium IIIC bei Erstdiagnose eingeschlossen, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation umfasst sind.

Unterschätzungen ergeben sich zusätzlich durch die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die vor dem Jahr 2020 erstdiagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in das Stadium IV progredieren sowie von Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2020 oder früher erstdiagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr erstmalig ein nicht resezierbares Lokalrezidiv aufweisen oder vom Stadium IIIC in das Stadium IV progredieren.

Unsicherheiten bestehen ebenfalls in Bezug auf den Anteilswert für TNBC.

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: 17. März 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Mammakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie für Frauenheilkunde und Geburtshilfe 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 welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. April 2022).

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.

Für die Therapieregime Doxorubicin + Cyclophosphamid, Doxorubicin + Docetaxel, Epirubicin + Cyclophosphamid, Epirubicin + Docetaxel und Epirubicin + Paclitaxel wurden die Behandlungsmodi der deutschen S3-Leitlinie (Version 4.4) zugrunde gelegt.⁷

Bei Doxorubicin und Epirubicin wurde die kumulative Gesamtdosis berücksichtigt (450 – 550 mg/m² für Doxorubicin bzw. 900 – 1.000 mg/m² für Epirubicin). Für Doxorubicin und Epirubicin liegen Fachinformationen mit unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen vor (Doxorubicin: 50 - 80 mg/m² und 60 - 75 mg/m²; Epirubicin: 75 - 90 mg/m² und 60 - 90 mg/m²). Für die Kostenberechnung wurden die Dosierungsempfehlungen mit der größten Spanne herangezogen: Doxorubicin 50 - 80 mg/m² und Epirubicin: 60 - 90 mg/m².

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 68,7 kg).⁸ Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,76 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)

Chemotherapie-Komponente in der Kombination mit Pembrolizumab

Die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie schränkt bezüglich der Chemotherapie-Komponente nicht ein. Diesbezüglich erläuternde Ausführungen sind in dem Bewertungsbericht (EPAR) der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) dargelegt.²

Somit kann eine Vielzahl an unterschiedlichen Chemotherapien und Behandlungsregimen in Bezug auf die Chemotherapie-Komponente in Betracht kommen. Daher werden die Therapiekosten für „b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel“ als nicht bestimmbar angegeben.

⁷ Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 2021. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>

⁸ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017), www.gbe-bund.de

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x alle 42 Tage	8,7	1	8,7
in Kombination mit				
nab-Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 28- Tage-Zyklus	13,0	3,0	39,0
oder				
Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 28- Tage-Zyklus	13,0	3,0	39,0
oder				
einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel	nicht bestimmbar			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie				
Docetaxel				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Docetaxel + Capecitabin				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x täglich an Tag 1 - 14 eines 21 Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
Doxorubicin				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	5 - 11 ⁹	1	5 - 11
Doxorubicin + Docetaxel				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	9 - 11 ⁴	1	9 - 11

⁹ Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 450 – 550 mg/m².

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Doxorubicin + Cyclophosphamid				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	7 - 9 ⁴	1	7 - 9
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Doxorubicin + Paclitaxel				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	9 - 11 ⁴	1	9 - 11
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Doxorubicin pegyliert, liposomal				
Doxorubicin pegyliert, liposomal	1 x alle 28 Tage	13	1	13
liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid				
liposomales Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Epirubicin				
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	10 - 16 ¹⁰	1	10 - 16
Epirubicin + Cyclophosphamid				
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	13 - 15 ⁵	1	13 - 15
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Epirubicin + Docetaxel				
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	12 - 13 ⁵	1	12 - 13
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Epirubicin + Paclitaxel				
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	15 - 16 ⁵	1	15 - 16
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Paclitaxel				
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Gemcitabin + Paclitaxel				

¹⁰ Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 900 – 1.000 mg/m².

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Gemcitabin	an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
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
in Kombination mit					
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 176 mg	176 mg	2 x 100 mg	39	78 x 100 mg
oder					
Paclitaxel	90 mg/m ² = 158,4 mg	158,4 mg	1 x 100 mg + 2 x 30 mg	39	39 x 100 mg + 78 x 30 mg
oder					
einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel	nicht bestimmbar				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie					
Docetaxel					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Docetaxel	100 mg/m ² = 176 mg	176 mg	1 x 140 mg + 2 x 20 mg	17,4	17,4 x 140 mg + 34,8 x 20 mg
Docetaxel + Capecitabin					
Docetaxel	75 mg/m ² = 132 mg	132 mg	1 x 140 mg	17,4	17,4 x 140 mg
Capecitabin	1.250 mg/m ² = 2200 mg	2 x 2200 = 4400 mg	8 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1948,8 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
Doxorubicin					
Doxorubicin	80 mg/m ² = 140,8 mg -	140,8 mg -	1 x 150 mg -	5 -	5 x 150 mg -
	50 mg/m ² = 88 mg	88 mg	1 x 100 mg	11	11 x 100 mg
Doxorubicin + Docetaxel					
Doxorubicin	50 mg/m ² = 88 mg	88 mg	1 x 100 mg	9 - 11	9 x 100 mg - 11 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 132 mg	132 mg	1 x 140 mg	17,4	17,4 x 140 mg
Doxorubicin + Cyclophosphamid					
Doxorubicin	60 mg/m ² = 105,6 mg	105,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg	7 - 9	7 x 100 mg + 7 x 10 mg - 9 x 100 mg + 9 x 10 mg
Cyclophosphamid	600 mg/m ² = 1056 mg	1056 mg	1 x 1.000 mg + 1 x 200 mg	17,4	17,4 x 1.000 mg + 17,4 x 200 mg
Doxorubicin + Paclitaxel					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Doxorubicin	50 mg/m ² = 88 mg	88 mg-	1 x 100 mg	9 - 11	9 x 100 mg - 11 x 100 mg
Paclitaxel	220 mg/m ² = 387,2 mg	387,2 mg	1 x 300 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 100 mg
Doxorubicin pegyliert, liposomal					
Doxorubicin pegyliert, liposomal	50 mg/m ² = 88 mg	88 mg	2 x 20 mg + 1 x 50 mg	13	26 x 20 mg + 13 x 50 mg
liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid					
liposomales Doxorubicin	60 mg/m ² = 105,6 mg - 75 mg/m ² = 132 mg	105,6 mg - 132 mg	3 x 50 mg	17,4	52,2 x 50 mg
Cyclophosphamid	600 mg/m ² = 1056 mg	1056 mg	1 x 1.000 mg + 1 x 200 mg	17,4	17,4 x 1.000 mg + 17,4 x 200 mg
Epirubicin					
Epirubicin	90 mg/m ² = 158,4 mg - 60 mg/m ² = 105,6 mg	158,4 mg - 105,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg - 1 x 100 mg + 1 x 10 mg	10 - 16	10 x 100 mg + 10 x 50 mg + 10 x 10 mg - 16 x 100 mg + 16 x 10 mg
Epirubicin + Cyclophosphamid					
Epirubicin	75 mg/m ² = 132 mg - 60 mg/m ² = 105,6 mg	132 mg - 105,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg - 1 x 100 mg + 1 x 10 mg	13 - 15	13 x 100 mg + 13 x 50 mg - 15 x 100 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					15 x 10 mg
Cyclophosphamid	600 mg/m ² = 1056 mg	1056 mg	1 x 1.000 mg + 1 x 200 mg	17,4	17,4 x 1.000 mg + 17,4 x 200 mg
Epirubicin + Docetaxel					
Epirubicin	75 mg/m ² = 132 mg	132 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	12 - 13	12 x 100 mg + 12 x 50 mg - 13 x 100 mg + 13 x 50 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 132 mg	132 mg	1 x 140 mg	17,4	17,4 x 140 mg
Epirubicin + Paclitaxel					
Epirubicin	60 mg/m ² = 105,6 mg	105,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg	15 - 16	15 x 100 mg + 15 x 10 mg - 16 x 100 mg + 16 x 10 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 308 mg	308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg
Paclitaxel					
Paclitaxel	175 mg/m ² = 308 mg	308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg
Gemcitabin + Paclitaxel					
Gemcitabin	1250 mg/m ² = 2200 mg	2200 mg	1 x 2200 mg	34,8	34,8 x 2200 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Paclitaxel	175 mg/m ² = 308 mg	308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3 037,30 €	1,77 €	170,17 €	2 865,36 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,33 €	1,77 €	52,91 €	374,65 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	115,75 €	1,77 €	4,96 €	109,02 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	304,03 €	1,77 €	13,89 €	288,37 €
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin 150 mg ¹¹	120 FTA	54,11 €	1,77 €	3,39 €	48,95 €
Capecitabin 500 mg ⁶	120 FTA	151,81 €	1,77 €	11,12 €	138,93 €
Cyclophosphamid 200 mg	10 PIJ	61,21 €	1,77 €	2,77 €	56,67 €
Cyclophosphamid 1000 mg	6 PIJ	123,94 €	1,77 €	6,24 €	115,93 €
Docetaxel 20 mg	1 IFK	112,43 €	1,77 €	4,80 €	105,86 €
Docetaxel 140 mg	1 IFK	719,30 €	1,77 €	33,60 €	683,93 €
Doxorubicin 10 mg ⁶	1 IFK	40,28 €	1,77 €	2,29 €	36,22 €
Doxorubicin 100 mg ⁶	1 IFK	285,75 €	1,77 €	0,00 €	283,98 €
Doxorubicin 150 mg ⁶	1 ILO	418,32 €	1,77 €	0,00 €	416,55 €

¹¹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Doxorubicin liposomal 50 mg	1 TRS	1 251,19 €	1,77 €	68,65 €	1 180,77 €
Doxorubicin PEG-liposomal 20 mg	1 IFK	776,63 €	1,77 €	42,37 €	732,49 €
Doxorubicin PEG-liposomal 50 mg	1 IFK	1 912,60 €	1,77 €	105,94 €	1 804,89 €
Epirubicin hydrochlorid 10 mg	1 IFK	39,47 €	1,77 €	1,34 €	36,36 €
Epirubicin hydrochlorid 50 mg	1 IFK	155,41 €	1,77 €	6,84 €	146,80 €
Epirubicin hydrochlorid 100 mg	1 IFK	300,81 €	1,77 €	13,74 €	285,30 €
Gemcitabin 2200 mg	1 INF	495,80 €	1,77 €	22,99 €	471,04 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	304,03 €	1,77 €	13,89 €	288,37 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	891,24 €	1,77 €	41,76 €	847,71 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2022

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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage /Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Paclitaxel							
Dexamethason 20 mg	50 TAB	118,85 €	1,77 €	0,00 €	117,08 €	17,4	81,49€

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage /Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	18,86 €	1,77 €	1,90 €	15,19 €	17,4	105,72 €
Cimetidin i.v. 300 mg	10 AMP à 200 mg	21,79 €	1,77 €	0,00 €	19,19 €	17,4	69,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Paclitaxel							
Dexamethason 20 mg	50 TAB	118,85 €	1,77 €	0,00 €	117,08 €	17,4	81,49€
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	18,86 €	1,77 €	1,90 €	15,19 €	17,4	105,72 €
Cimetidin i.v. 300 mg	10 AMP à 200 mg	21,79 €	1,77 €	0,00 €	19,19 €	17,4	69,67 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten; AMP = Ampullen							

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 10. Dezember 2019 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 20. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 12. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. November 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 11. Februar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 9. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 28. März 2022 statt.

Mit Schreiben vom 29. März 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. April 2022 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. April 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	20. Oktober 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	23. März 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	6. April 2022 20. April 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Mai 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken