

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:
Nierenzellkarzinom, adjuvante Therapie, Monotherapie,
vorbehandelte Patienten)

Vom 19. Januar 2023

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	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
2.4	Therapiekosten	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17

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 die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda) wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 11. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Pembrolizumab u.a. in dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet „adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. Der pharmazeutische Unternehmer erwartete für den Wirkstoff Pembrolizumab innerhalb des in § 35a Absatz 5b SGB V genannten Zeitraums für mehrere Anwendungsgebiete Zulassungserweiterungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

In seiner Sitzung am 6. Januar 2022 hat der G-BA dem Antrag gemäß § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche

Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des letzten Anwendungsgebiets der vom Antrag umfassten Anwendungsgebiete, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Sämtliche Zulassungen der vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten Anwendungsgebiete wurden innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen“ hat Pembrolizumab die Zulassungserweiterung 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) am 24. Januar 2022 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 6. Januar 2022 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pembrolizumab in diesem neuen Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 22. Juni 2022 erfolgten, zeitlich letzten Zulassung von Pembrolizumab in den Anwendungsgebieten zur Behandlung des „Melanoms bei Patienten ab 12 Jahren“, d.h. spätestens am 20. Juli 2022.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen angezeigt

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.01.2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer Nephrektomie oder nach einer Nephrektomie und Resektion von metastasierten Läsionen ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten besteht; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

Beobachtendes Abwarten

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. Für das vorliegende Anwendungsgebiet konnten neben Pembrolizumab keine weiteren zugelassenen Arzneimittel identifiziert werden. Entsprechend des vorliegenden Anwendungsgebiets sind Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das fortgeschrittene/metastasierte Nierenzellkarzinom sowie für die ausschließlich palliative Anwendung nicht berücksichtigt worden.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapieoption wäre im vorliegenden Anwendungsgebiet prinzipiell eine Strahlentherapie denkbar. Jedoch finden sich in der betrachteten Evidenz hierzu keinerlei Empfehlungen, weshalb eine Strahlentherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über Arzneimittelanwendungen vor:
Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B:

Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind (Stand: Oktober 2022):

- Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms (nicht verordnungsfähig)

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 und findet sich in der, dem pharmazeutischen Unternehmer mit der Niederschrift zugehenden „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz lassen sich hinsichtlich einer adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms keine Empfehlungen für eine aktive Therapie ableiten. Bisher gibt es keine Belege für den Nutzen einer adjuvanten Therapie in der vorliegenden Therapiesituation. Ergebnisse von Phase III-Studien mit zielgerichteten Therapien zeigten bislang keine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo, waren aber mit einer hohen Toxizität assoziiert.

Darauf basierend, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Therapie erhalten, stellt das beobachtende Abwarten die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein. Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 564 zugrunde. In der Studie wird Pembrolizumab gegenüber Placebo verglichen. Die durchgeführten Untersuchungen im Placebo-Arm entsprechen zum Großteil den Empfehlungen der S3-Leitlinie² und werden als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Beobachtenden Abwartens gewertet.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit klarzelligem Nierenzellkarzinom und erhöhtem Rezidivrisiko nach partieller nephroprotektiver oder vollständiger Nephrektomie (mit einer

² Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie – Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 3.0), 2021

vollständigen Resektion metastasierter Läsionen) und negativen Operationsrändern. Ein erhöhtes Rezidivrisiko war definiert als intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko oder M1-Status ohne Anzeichen einer Erkrankung (NED)³. Insgesamt 994 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (Prüfarm: N = 496, Kontrollarm: N = 498). Die Stratifizierung erfolgte nach dem Merkmal Metastasenstatus (M1 NED vs. M0). Innerhalb von M0 wurde zusätzlich stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA).

Die Patientinnen und Patienten durften noch keine systemische Therapie zur Behandlung eines fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms erhalten haben und sollten sich in einem guten Allgemeinzustand entsprechend des Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 befinden. Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Studienarmen ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren mit Mittel etwa 58 Jahre alt, überwiegend männlich (70 % vs. 72 %) und wiesen einen ECOG-PS von 0 (etwa 85 %) auf.

Die Behandlung mit Pembrolizumab entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zu 1 Jahr (maximal 17 Zyklen) oder bis zur Bestätigung eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch aus anderen Gründen behandelt.

Die Studie KEYNOTE 564 startete im Juni 2017 und ist noch laufend. Sie wurde an 212 Zentren in 21 Ländern in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt, wobei der Großteil der Patientinnen und Patienten in der europäischen Union (38 %) oder Nordamerika (etwa 26 %) eingeschlossen wurde.

Es liegen aktuell zwei Datenschnitte vor. Bei dem Datenschnitt vom 14. Dezember 2020 handelt es sich um die a priori festgelegte primäre Analyse zum primären Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS) sowie Interimsanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben. Zudem liegen zu diesem Datenschnitt Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Rationale für die Durchführung des zweiten Datenschnitts vom 14. Juli 2021 war auf Basis der Angaben im Dossier unklar. Im Stellungnahmeverfahren führte der pharmazeutische Unternehmer aus, dass der 2. Datenschnitt von der EMA angefordert wurde. Zu diesem Datenschnitt liegen Auswertungen zu Endpunkten der Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor. Allerdings liegen patientenberichtete Endpunkte (PROs) der Kategorie Morbidität und Lebensqualität ausschließlich für den 1. Datenschnitt vom 14. Dezember 2020 vor. Für die vorliegende Bewertung werden die PROs aus dem 1. Datenschnitt vom 14. Dezember 2020 herangezogen, da davon ausgegangen wird, dass zum 2. Datenschnitt kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn zu erwarten ist. Zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten werden die Ergebnisse aus dem 2. Datenschnitt vom 14. Juli 2021 herangezogen.

³ Ein intermediär-hohes Risiko war definiert als pT2 mit Grad 4 oder sarkomatoiden Merkmalen oder als pT3 jeglichen Grades; jeweils ohne Lymphknotenbeteiligung (N0) und ohne Fernmetastasen (M0). Ein hohes Risiko war definiert als pT4 jeglichen Grades mit N0 und M0 oder als pT jeglichen Stadiums, mit jeglichem Grad und mit Lymphknotenbeteiligung (N1) und M0. Ein M1-NED-RCC Status umfasste Patientinnen und Patienten, bei denen solide, isolierte Weichteilmetastasen vorlagen, die entweder zum Zeitpunkt der Nephrektomie (synchron) oder ≤ 1 Jahr nach Nephrektomie (metachron) vollständig reseziert werden konnten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie KEYNOTE 564 ist das Gesamtüberleben definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Für die Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv keine systemische Folgetherapie durchgeführt wurde bzw. keine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erfolgte.

Die deutsche S3-Leitlinie⁴ empfiehlt für Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelliges Nierenzellkarzinoms unabhängig vom Risikoprofil vorrangig eine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor: Kombination Pembrolizumab oder Avelumab jeweils plus Axitinib; bei intermediärem oder schlechtem Risiko die Kombination Pembrolizumab plus Ipilimumab.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu Folgetherapien (systemische Therapien, durchgeführte Operationen und Strahlentherapie) vor, die er als 1. Folgetherapie nach Auftreten eines Rezidivs bezeichnet. Zudem reicht er mit seiner Stellungnahme Angaben zur 1. Folgetherapie nach, die sich jedoch von den im Dossier eingereichten Daten unterscheiden. Da in den nachgereichten Auswertungen teilweise weniger Patientinnen und Patienten eine bestimmte Folgetherapie erhielten, wird davon ausgegangen, dass es sich bei den Daten aus dem Dossier um die Angaben zu allen Folgetherapien und bei den nachgereichten Daten um Angaben zur 1. Folgetherapie handelt.

Im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 erhielten nur knapp 20 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv, die nicht verstorben waren, eine Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapie und etwa 35 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine VEGF- / VEGFR-zielgerichtete Therapie als 1. Folgetherapie. Bezogen auf alle Folgetherapien erhielten etwa 30 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapie und 51 % eine VEGF-/ VEGFR-zielgerichtete Therapie. Bezogen auf die Folgetherapien wurde demnach ein Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 nicht entsprechend der Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie behandelt.

Vor dem Hintergrund der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur Beurteilung der Folgetherapien erachtet der G-BA die Daten zum Gesamtüberleben dennoch für hinreichend interpretierbar und zieht diese für die vorliegende Bewertung heran.

Unter Berücksichtigung der kurzen Beobachtungszeit und der geringen Anzahl der aufgetretenen Ereignisse sowie der verbliebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Folgetherapien wird festgestellt, dass sich das Ausmaß der Verbesserung im Gesamtüberleben nicht sicher quantifizieren lässt.

⁴ Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie - Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 3.0) [online]. 2021

Morbidität

Rezidive

Der Endpunkt Rezidive ist ein kombinierter Endpunkt und umfasst die Komponenten Lokalrezidiv, Fernmetastasen und Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Rezidive werden die Ergebnisse der Operationalisierungen als Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv (Rezidivrate) und als krankheitsfreies Überleben dargestellt.

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms nach partieller nephroprotektiver oder vollständiger Nephrektomie (mit einer vollständigen Resektion metastasierter Läsionen) und negativen Operationsrändern mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Somit ist das Auftreten eines Rezidivs patientenrelevant.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen basierend auf der Prüfarzteinschätzung sowie als Sensitivitätsanalyse Auswertungen basierend auf einem verblindetem, zentralen und unabhängigen Komitee (BICR) vor.

Es zeigt sich sowohl für die Rezidivrate, als auch für das krankheitsfreie Überleben gemäß Prüfarzteinschätzung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Für den Endpunkt Rezidive, operationalisiert als krankheitsfreies Überleben, liegt zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED) vor, wobei für Patientinnen und Patienten mit Metastasenstatus M0 ein deutlicher Vorteil und für Patientinnen und Patienten mit Metastasenstatus M1 NED ein sehr deutlicher Vorteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt wird. Für den Endpunkt Rezidive operationalisiert als Rezidivrate liegt keine Effektmodifikation vor.

Bei den ergänzend dargestellten Operationalisierungen gemäß BICR zeigt sich für das krankheitsfreie Überleben, die Ereignisrate sowie das ereignisfreie Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Für die Rezidivrate gemäß BICR liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Grundsätzlich stellt in der vorliegenden Situation, einem Vergleich einer aktiven Substanz gegenüber Placebo, insbesondere aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Pembrolizumab und einer daraus resultierenden möglichen Entblindung des Prüfpersonals die Operationalisierung gemäß BICR die geeignete Auswertungsmethode dar. Im vorliegenden Fall wurde jedoch im Studienverlauf die Erhebung der Rezidive mittels Bildgebung beendet, sobald das Prüfpersonal ein Rezidiv festgestellt hatte. In diesen Fällen konnte somit keine Überprüfung und ggf. abweichende Einschätzung durch das BICR erfolgen, sodass die Daten gegebenenfalls unvollständig sind. Hieraus ergeben sich Unsicherheiten bei der Interpretation dieser Daten.

Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, ein deutlicher Vorteil für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten, der jedoch mit Unsicherheiten behaftet ist.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie KEYNOTE 564 mittels FKSI-DRS und EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte jeweils Auswertungen über die mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn (MMRM-Analysen) zum 1. Datenschnitt vom 14. Dezember 2020 vor. Die Endpunkte wurde bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Beginn einer onkologischen Folgetherapie erhoben.

Für den Endpunkt Symptomatik erhoben anhand des FKSI-DRS zeigt sich in der Auswertung auf Basis von Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es lässt sich jedoch aus den Ergebnissen nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist, da das 95 %-KI der SMD jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$ liegt.

Für die Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30 zeigen sich für die Endpunkte Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe und Appetitverlust in den Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es lässt sich jedoch aus den Ergebnissen nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist, da das 95 %-KI der SMD jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$ liegt. Für die Endpunkte Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigen sich in den Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte Symptomatik erhoben mittels FKSI-DRS und Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30 zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wird in der Studie KEYNOTE 564 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Auswertungen über die mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn (MMRM-Analysen) vor. Der Endpunkt wurde bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Beginn einer onkologischen Folgetherapie erhoben.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich in der Auswertung auf Basis von Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein deutlicher Vorteil im Endpunkt Rezidive für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten, der jedoch mit Unsicherheiten behaftet ist.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie KEYNOTE 564 anhand des EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Auswertungen über die mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn (MMRM-Analysen) vor. Die Endpunkte wurden bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Beginn einer onkologischen Folgetherapie erhoben.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion in den Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Somit zeigen sich für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Vor- oder Nachteile von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Dieser Nachteil wird für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) als moderat und für Abbruch wegen UEs als deutlich eingestuft.

Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Pembrolizumab. Für Personen ≥ 65 Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Spezifische UEs

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Zudem zeigt sich für die Endpunkte Endokrine Erkrankungen (schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich moderate Unterschiede in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie deutliche Unterschiede bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Im Detail zeigen sich Nachteile unter anderem bei den immunvermittelten SUEs sowie immunvermittelten UEs.

Subgruppenanalysen zum Metastasenstatus (M0 vs M1 NED)

Für das Merkmal Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED) liegt eine Effektmodifikation für den Endpunkt Rezidive, operationalisiert als krankheitsfreies Überleben, vor. Subgruppenanalysen zu diesem Merkmal für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte (Gesamtüberleben, Rezidivrate, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Endpunkte der Nebenwirkungen) liegen im Dossier nicht vor und wurden auch nicht im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Dies wird vom G-BA kritisch gesehen, da unklar ist, in wie fern sich die Effektmodifikation für das Merkmal Metastasenstatus beim krankheitsfreien Überleben auf die anderen patientenrelevanten Endpunkte, insbesondere die Nebenwirkungen, auswirkt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer Nephrektomie oder nach einer Nephrektomie und Resektion von metastasierten Läsionen ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten besteht, liegen aus der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 564 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. In der noch laufenden Studie wird Pembrolizumab gegenüber Placebo verglichen. Die in der Studie durchgeführten Untersuchungen im Placebo-Arm entsprechen zum Großteil den Empfehlungen der S3-Leitlinie⁵ und werden als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beobachtendes Abwarten) gewertet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Das Ausmaß der Verbesserung lässt sich unter Berücksichtigung der kurzen Beobachtungszeiten und der wenigen aufgetretenen Ereignisse jedoch nicht sicher quantifizieren.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität liegt ein deutlicher Vorteil von Pembrolizumab im Endpunkt Rezidive vor, der jedoch mit Unsicherheiten behaftet ist. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Für die patientenberichteten Endpunkte in den Kategorien Morbidität (erhoben mittels FKSI-DRS, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigen sich keine Vor- oder Nachteile für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich moderate Unterschiede in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie deutliche Unterschiede bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Im Detail zeigen sich Nachteile unter anderem bei den immunvermittelten SUEs sowie immunvermittelten UEs.

In der Gesamtbetrachtung stehen den Vorteilen - Verbesserung im Gesamtüberleben und Vermeidung von Rezidiven – relevante Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber, die auch zu einer deutlichen Zunahme von Therapieabbrüchen aufgrund von UE in der Studie geführt haben.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Vorteile der Behandlung mit Pembrolizumab, insbesondere der deutliche Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven, die Nachteile bei den Nebenwirkungen zwar eindeutig überwiegen. Allerdings erscheint, auch unter Berücksichtigung von Limitationen bei der Beurteilung des Ausmaßes der Verbesserung im Gesamtüberleben und bei den Rezidiven, die Feststellung eines insgesamt beträchtlichen Zusatznutzens auf Basis der vorliegenden Daten nicht gerechtfertigt. Somit wird für Pembrolizumab ein geringer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie KEYNOTE 564.

⁵ Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie – Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 3.0), 2021

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte im Bereich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund des sinkenden Rücklaufs von Fragebögen im Studienverlauf als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen wird aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo von Limitationen in der Verblindung und daher von einem tendenziell erhöhten Verzerrungspotential ausgegangen.

Eine relevante Unsicherheit ergibt sich dahingehend, dass nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen für das Merkmal Metastasenstatus (M0 vs M1 NED) vorliegen, sondern ausschließlich für den primären Endpunkt DFS. Diesbezüglich ist unklar, in wie fern sich die beim Endpunkt DFS vorhandene Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasenstatus auch auf andere patientenrelevante Endpunkte, insbesondere die Nebenwirkungen auswirkt.

Für den Endpunkt Rezidive ergeben sich aufgrund der vorliegenden Operationalisierung Unsicherheiten: Die Ergebnisse der Analysen gemäß Prüferin/ Prüfer unterscheiden sich im Vergleich zur Analyse gemäß BICR. Bei den Auswertungen gemäß Prüferin/ Prüfer kann es aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Pembrolizumab zu einer Entblindung des Prüfpersonals kommen. Die Analysen gemäß BICR sind gegebenenfalls unvollständig, da die Erhebung der Rezidive mittels Bildgebung beendet wurde, sobald das Prüfpersonal ein Rezidiv festgestellt hatte.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer Nephrektomie oder nach einer Nephrektomie und Resektion von metastasierten Läsionen ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten besteht.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt.

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurden Ergebnisse aus der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 564 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgelegt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Das Ausmaß der Verbesserung lässt sich unter Berücksichtigung der kurzen Beobachtungszeiten und der wenigen aufgetretenen Ereignisse jedoch nicht sicher quantifizieren.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität liegt ein deutlicher Vorteil von Pembrolizumab im Endpunkt Rezidive vor, der jedoch mit Unsicherheiten behaftet ist. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Für die patientenberichteten Endpunkte in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität zeigen sich keine Vor- oder Nachteile für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich moderate Unterschiede in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie deutliche Unterschiede bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Im Detail zeigen sich Nachteile unter anderem bei den immunvermittelten SUEs sowie immunvermittelten UEs.

In der Gesamtbetrachtung stehen den Vorteilen - Verbesserung im Gesamtüberleben und Vermeidung von Rezidiven – relevante Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber, die auch zu einer deutlichen Zunahme von Therapieabbrüchen aufgrund von UE in der Studie geführt haben.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Vorteile der Behandlung mit Pembrolizumab, insbesondere der deutliche Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven, die Nachteile bei den Nebenwirkungen zwar eindeutig überwiegen. Allerdings erscheint, auch unter Berücksichtigung von Limitationen bei der Beurteilung des Ausmaßes der Verbesserung im Gesamtüberleben und bei den Rezidiven, die Feststellung eines insgesamt beträchtlichen Zusatznutzens auf Basis der vorliegenden Daten nicht gerechtfertigt.

Die Aussagesicherheit wird insbesondere aufgrund fehlender Subgruppenanalysen und Unsicherheiten im Endpunkt Rezidive als Anhaltspunkt eingestuft.

Zusammenfassend wird für Pembrolizumab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

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).

Der G-BA legt dem Beschluss die Patientenzahlen des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wird im Bereich der Obergrenze erwartet. Sie kann auch darüber hinaus liegen, da Patientinnen und Patienten mit früherem Stadium bei Erstdiagnose und einer Nephrektomie im Krankheitsverlauf nicht berücksichtigt wurden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Januar 2023):

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 Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte Innere Medizin und Nephrologie 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-Taxe (Stand: 1. Januar 2023).

Die maximale Behandlungsdauer für die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab ist mit einem Jahr angegeben, kann aber patientenindividuell kürzer sein.

Vor diesem Hintergrund werden daher nur die abgeschlossenen Zyklen im Behandlungsjahr betrachtet.

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 pro 21 Tage-Zyklus	17,4	1	17
	oder			
	1 x pro 42 Tage-Zyklus	8,7	1	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Gemäß der Fachinformation zu Pembrolizumab in der Monotherapie beträgt die Dosierung bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17	34 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8	32 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

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 (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	1 IFK	2 974,79 €	1,77 €	285,60 €	2 687,42 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Tab: 1. Januar 2023

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, werden 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 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € 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.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der

erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 12. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 18. Juli 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. Juli 2022 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 28. Oktober 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Dezember 2022 statt.

Mit Schreiben vom 6. Dezember 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Dezember 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 10. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Dezember 2022 / 6. Dezember 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. Dezember 2022 / 3. Januar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Januar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken