

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:

Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR, nach
Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie)

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	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
2.4	Therapiekosten	12
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können	23
3.	Bürokratiekostenermittlung	24
4.	Verfahrensablauf	24

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 „nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie“ 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 nach § 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 „nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie“ 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 25. April 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 pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 18. Juli 2022 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie“ eingereicht.

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 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 des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt:

- zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.01.2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H); nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab:

Eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von:

- 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) mit oder ohne Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab
- 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) mit oder ohne Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX) mit oder ohne Bevacizumab
- Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin (CAPOX) mit oder ohne Bevacizumab
- 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure mit oder ohne Bevacizumab
- Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab
- Irinotecan als Monotherapie
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- Trifluridin/Tipiracil
- Irinotecan in Kombination mit Cetuximab (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- Encorafenib in Kombination mit Cetuximab (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E Mutation)

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 die spezifische Behandlungssituation des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie sind neben Pembrolizumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab keine weiteren Wirkstoffe explizit zugelassen. Daneben stehen für die Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie, wovon auch Patientinnen und Patienten mit dMMR oder MSI-H umfasst sind, die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Aflibercept, Bevacizumab, Calciumfolinat, Capecitabin, Cetuximab, Encorafenib, Irinotecan, Mitomycin, Oxaliplatin, Panitumumab, Ramucirumab, Regorafenib und Trifluridin/Tipiracil als Monotherapie oder im Rahmen von Kombinationstherapien zur Verfügung.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in der vorliegenden Therapiesituation nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Nivolumab – Beschluss vom 20. Januar 2022
 - Encorafenib – Beschluss vom 17. Dezember 2020
 - Trifluridin/Tipiracil – Beschluss vom 1. Oktober 2020
 - Ramucirumab – Beschluss vom 1. September 2016
 - Regorafenib – Beschluss vom 17. März 2016
 - Aflibercept – Beschluss vom 15. August 2013
- zu 4. Der allgemeine anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. keine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt.

Zudem wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Therapiesituation eine antineoplastische Therapie erhalten.

Das Behandlungskonzept des metastasierten kolorektalen Karzinoms ist in der palliativen Therapiesituation durch die Abfolge verschiedener Therapielinien charakterisiert. Für die Erst- und Zweitlinientherapie sehen die Leitlinien definierte Therapieregime vor, welche Fluoropyrimidin, Oxaliplatin- und/oder Irinotecan-haltige Chemotherapieregime umfassen.

Insgesamt zeigt sich aus der vorliegenden Evidenz und den Stellungnahmen der Fachgesellschaften im Nutzenbewertungsverfahren, dass sich eine spezifische Standardtherapie für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie nicht benennen lässt.

Somit kommen grundsätzlich jene Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht, die unabhängig vom dMMR- oder MSI-H-Status einen Standard darstellen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet adressiert eine Therapiesituation, die der einer Zweitlinientherapie als auch der einer Drittlinientherapie oder einer darauffolgenden Therapielinie entsprechen kann, weshalb der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie diese verschiedenen Therapiesituationen zugrunde gelegt wurden.

In der Erst- bzw. Zweitlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms werden regelhaft die Chemotherapieregime 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) sowie 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX) oder Capecitabin und Oxaliplatin (CAPOX) angewendet, die je nach Zulassung und Mutationsstatus mit anti-VEGF-Substanzen (Bevacizumab, Aflibercept und Ramucirumab) sowie anti-EGFR-Substanzen (Cetuximab, Panitumumab) entsprechend kombiniert werden können. Bislang wurde die Überlegenheit einer bestimmten Sequenz für die Gesamtpopulation von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom nicht nachgewiesen.

Den einhelligen Therapieempfehlungen entsprechend sollte auf eine FOLFIRI basierte Therapie in der Erstlinie eine FOLFOX basierte Therapie in der Zweitlinie und auf eine FOLFOX basierte Therapie in der Erstlinie eine FOLFIRI basierte Therapie in der Zweitlinie folgen.

Mit Aflibercept und Ramucirumab stehen zwei im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene anti-VEGF Substanzen zur Verfügung, die nach vorausgegangener Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie eingesetzt werden können. Im Rahmen der Nutzenbewertung konnte für Aflibercept gegenüber FOLFIRI ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 15. August 2013), während ein Zusatznutzen für Ramucirumab gegenüber FOLFIRI nicht belegt ist (Beschluss vom 1. September 2016).

Für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E Mutation steht außerdem die Wirkstoffkombination aus Encorafenib und Cetuximab zur Verfügung. Für diese Wirkstoffkombination konnte mit Beschluss vom 17. Dezember 2020 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber FOLFIRI + Cetuximab oder Irinotecan + Cetuximab festgestellt werden.

Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom in der Drittlinie und darauffolgenden Therapielinien stehen mit

Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib zwei Therapieoptionen zur Verfügung, die in den Leitlinien für spätere Therapielinien empfohlen werden.

Im Rahmen der Nutzenbewertung konnte für Trifluridin/Tipiracil gegenüber Best-Supportive-Care mit Beschluss vom 1. Oktober 2020 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden.

Der Wirkstoff Regorafenib wurde im Mai 2016 aus dem Verzeichnisdienst nach § 131 Absatz 4 SGB V gelöscht und stellt daher zum aktuellen Zeitpunkt keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Dies ist dadurch begründet, dass eine regelhafte Versorgung in Deutschland nicht gewährleistet ist. Darüber hinaus wurde in der Nutzenbewertung für Regorafenib kein Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt (Beschluss vom 17. März 2016).

Bei einem reduzierten Allgemeinzustand, bestimmten Unverträglichkeiten oder in weiter fortgeschrittenen Therapiesituationen stehen Monotherapien mit Capecitabin, Irinotecan, Cetuximab oder Panitumumab, sowie die Kombinationstherapien Irinotecan mit Cetuximab, Capecitabin mit Bevacizumab und 5-Fluorouracil mit Folinsäure mit oder ohne Bevacizumab als weitere Behandlungsoptionen entsprechend ihrer Zulassung zur Verfügung.

Weiterhin steht mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab eine noch recht neue Behandlungsoption in der Versorgung zur Verfügung. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 20. Januar 2022 für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie kein Zusatznutzen festgestellt; es lagen keine geeigneten Daten vor. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und der Ergebnisse der Nutzenbewertung für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Hinsichtlich der zuvor angeführten unterschiedlichen Therapieoptionen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet für eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommen, hängt die konkrete Therapieentscheidung maßgeblich von patientenindividuellen Faktoren ab. Zu diesen gehören regelhaft die Art und Anzahl der Vortherapien, der RAS- und BRAF-Mutationsstatus, die Lokalisation des Primärtumors, der Allgemeinzustand sowie die Nebenwirkungsprofile der Wirkstoffe und im Besonderen das Risiko einer durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität.

In der Gesamtbetrachtung wurde daher eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl der oben, unter „Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab“, genannten Therapieoptionen bestimmt.

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:

Erwachsene mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H); nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Datenbasis

Im Dossier für die Nutzenbewertung werden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Pembrolizumab vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die KEYNOTE-164 Studie, in die Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR eingeschlossen wurden.

KEYNOTE-164

Die KEYNOTE-164 Studie ist eine einarmige Phase II Studie, die zwischen August 2015 und Februar 2021 in 34 Studienzentren in Nordamerika, Europa, Asien und Australien mit insgesamt 124 Patientinnen und Patienten durchgeführt wurde.

Bei Studieneinschluss mussten die Patientinnen und Patienten bereits mit Standardtherapieregimen behandelt worden sein. Abhängig von der Vortherapie, wurden die Patientinnen und Patienten in zwei Kohorten aufgeteilt (Kohorte A: vorbehandelt mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan; Kohorte B: vorbehandelt mit mindestens 1 systemischen Standardtherapie [Fluoropyrimidin in Kombination mit Oxaliplatin oder Irinotecan mit oder ohne monoklonale Anti-VEGF/EGFR-Antikörper]).

Die objektive Ansprechrates (ORR) stellte den primären Endpunkt der Studie dar. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen erhoben.

Vergleichsdaten:

Da der pharmazeutische Unternehmer keine randomisierte kontrollierte Studie für einen direkten Vergleich identifiziert hat, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch. Für seine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen teilt der pharmazeutische Unternehmer in die zwei folgenden Fragestellungen auf:

- Patientinnen und Patienten nach 1 vorherigen systemischen Therapie (Teilpopulation A1 gemäß pharmazeutischem Unternehmer, nachfolgend als Fragestellung A1 des pharmazeutischen Unternehmers bezeichnet) und
- Patientinnen und Patienten nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation A2 gemäß pharmazeutischem Unternehmer, nachfolgend als Fragestellung A2 des pharmazeutischen Unternehmers bezeichnet).

Für diese Fragestellungen wählt der pharmazeutische Unternehmer jeweils bestimmte Therapieoptionen aus, die im Rahmen der patientenindividuellen Therapie vom G-BA benannt werden:

- Fragestellung A1 des pharmazeutischen Unternehmers: Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime mit oder ohne Anti-vaskulär-endothelialer-Wachstumsfaktor (VEGF)- oder Anti-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)-Substanzen
- Fragestellung A2 des pharmazeutischen Unternehmers: Trifluridin/Tipiracil

Entsprechend dieser zwei vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegten Fragestellungen wurde eine getrennte Informationsbeschaffung durchgeführt. Für Fragestellung A1 identifizierte der pharmazeutische Unternehmer die retrospektive Studie Tourgeron 2020, für Fragestellung A2 die Studien RECURSE und TERRA. Anschließend führt der pharmazeutische Unternehmer Vergleiche einzelner Arme der Studie KEYNOTE-164 und den jeweiligen der Fragestellung entsprechenden identifizierten Studien durch.

Tougeron 2020 (Fragestellung A1)

Bei der Studie Tourgeron 2020 handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom und MSI-H oder dMMR. Die Analyse schließt Patientinnen und Patienten ein, die im Zeitraum von 2007 bis 2017 eine entsprechende Diagnose erhalten haben. Der pharmazeutische Unternehmer zieht für den Vergleich einzelner Arme Patientinnen und Patienten mit einer Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Therapie in der Zweitlinie (N = 136) heran. Diese Patientinnen und Patienten erhielten als Chemotherapie in der Zweitlinie Irinotecan (n = 89; 65 %), Oxaliplatin (n = 33; 24 %) und andere Therapien (n = 8; 6 %); für 6 Patientinnen und Patienten liegt keine Angabe vor. Darüber hinaus erhielten 103 (76 %) Patientinnen und Patienten eine zielgerichtete Therapie (Anti-VEGF, Anti-EGFR oder Regorafenib). Angaben zur Dosierung der Medikation liegen nicht vor.

Von den insgesamt 124 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus der KEYNOTE-164 Studie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Vergleich einzelner Arme eine Teilpopulation von 30 Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen systemischen Therapie heran und legt einen Vergleich ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Neben diesen Ergebnissen des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich nicht vergleichende Ergebnisse der Studie KEYNOTE-164 vor.

RECURSE und TERRA (Fragestellung A2)

Die Studien RECURSE und TERRA sind doppelblinde RCTs zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + Best supportive Care (BSC) mit Placebo + BSC. Beide Studien waren Teil der Nutzenbewertung (Neubewertung nach Fristablauf) von Trifluridin/Tipiracil bei der Behandlung des vorbehandelten Kolorektalkarzinoms (Beschluss vom 01.10.2020).

In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit mindestens 2 vorhergehenden Standardtherapieregimen für das metastasierte Stadium eingeschlossen, ohne Angaben zum MSI-H- oder dMMR-Status. Insgesamt wurden 800 (RECURSE) bzw. 406 (TERRA) Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC (534 bzw. 271 Patientinnen und Patienten in Studie RECURSE bzw. TERRA) oder Placebo + BSC (266 bzw. 135 Patientinnen und Patienten in Studie RECURSE bzw. TERRA) zugeteilt.

Für den Vergleich einzelner Arme zieht der pharmazeutische Unternehmer alle 534 Patientinnen und Patienten des Trifluridin/Tipiracil-Arms der Studie RECURSE und eine Teilpopulation bestehend aus 61 Patientinnen und Patienten des Trifluridin/Tipiracil-Arms der Studie TERRA heran.

Von den insgesamt 124 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus der KEYNOTE-164 Studie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Vergleich einzelner Arme eine Teilpopulation von 94 Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien heran und legt einen Vergleich für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) vor. Hierfür legt der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich ohne Adjustierung und eine Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analyse jeweils ohne Brückenkomparator vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vergleichende Ergebnisse der Studie KEYNOTE-164 vor.

Bewertung

Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studie KEYNOTE 164 allein sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Zur Einordnung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab führt der pharmazeutische Unternehmer eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch und teilt in zwei Fragestellungen auf. Auf der Vergleichsseite sucht der pharmazeutische Unternehmer für seine Fragestellung A1 ausschließlich nach Studien mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierten Therapieregimen mit oder ohne Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen, für seine Fragestellung A2 wird die Suche auf der Vergleichsseite auf Studien mit Trifluridin/Tipiracil beschränkt.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da die vorgelegten Daten zum einen nicht die Fragestellung der Nutzenbewertung adressieren, zum anderen die Informationsbeschaffung bezogen auf die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung durch eine Aufteilung in zwei Patientengruppen und die damit einhergehende Einschränkung der Informationsbeschaffung auf die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählten Therapieoptionen unvollständig ist.

Zudem werden bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme Ergebnisse aus verschiedenen Studien ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren verglichen. Diese sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten MAIC-Analysen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten.

Für Fragestellung A1 des pharmazeutischen Unternehmers liegt darüber hinaus kein Effekt für das Gesamtüberleben für den in der vorliegenden Situation eines Vergleichs einzelner Arme sicher ausgeschlossen werden kann, dass er nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommt. Weiterhin ist eine Nutzen-Schaden-Abwägung nicht möglich, da keine Ergebnisse zu Nebenwirkungen vorliegen.

Für Fragestellung A2 des pharmazeutischen Unternehmers wurde das zulassungsbegründende Kriterium MSI-H bzw. dMMR nur auf der Interventions-, nicht jedoch auf der Vergleichsseite berücksichtigt.

In der Literatur, den Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und den Aussagen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung wird einer hochgradigen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) in bestimmten Tumorstadien ein prognostischer Stellenwert beigemessen, wonach dieser Aspekt für die Vergleichbarkeit bestimmter Patientenpopulationen potentiell relevant sein kann.

Fazit

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab:

„Keytruda ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt: zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, die mehrere Wirkstoffe als Monotherapie sowie in Kombinationstherapien umfasst und eine Therapieentscheidung in Abhängigkeit von patientenindividuellen Faktoren vorsieht, zu denen insbesondere die Art und Anzahl der Vortherapien, der RAS- und BRAF-Mutationsstatus, die Lokalisation des Primärtumors, der Allgemeinzustandes und das Risiko der durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität zählen.

Für die Nutzenwertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der Phase II Studie KEYNOTE 164 vorgelegt. Es handelt sich hierbei um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst. Zudem wurden vom pharmazeutischen Unternehmer indirekte Vergleiche zu einzelnen Behandlungsoptionen vorgelegt.

Insgesamt sind die vorgelegten adjustierten und nicht-adjustierten indirekten Vergleiche nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie nicht belegt ist.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Obwohl das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers rechnerisch weitgehend nachvollziehbar ist, ist es methodisch teilweise nicht nachvollziehbar. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers führt tendenziell zunächst zu einer Überschätzung, wohingegen durch Unterschätzungen und unklare Übertragbarkeit von Anteilswerten in anderen Schritten die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Gesamtschau mit Unsicherheit behaftet ist.

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/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Pembrolizumab sollte das Vorliegen einer hochfrequenten Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

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 dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

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/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)²

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab Monotherapie				
Pembrolizumab	kontinuierlich, 1 x alle 21-Tage	17,4	1	17,4
	kontinuierlich, 1 x alle 42-Tage	8,7	1	8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab				
FOLFOX 4				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	12	1	12
Folinsäure	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage- Zyklus	12	2	24
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage- Zyklus	12	2	24
ggf. zzgl. Bevacizumab				

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
FOLFOX 6				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	12	1	12
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	12	1	12
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	12	1	12
FOLFIRI (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab oder Cetuximab oder Panitumumab ³				
FOLFIRI				
Irinotecan	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
ggf. zzgl. Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab oder Cetuximab oder Panitumumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Aflibercept	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Ramucirumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Panitumumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1

³ Angesichts verschiedener FOLFIRI-Protokolle werden exemplarisch die Angaben aus der Fachinformation Cyramza® (Ramucirumab), Stand August 2020, Zaltrap® (Aflibercept), Stand November 2020 und Peeters et al. 2010 (DOI: [10.1200/JCO.2009.27.6055](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6055)) verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab				
5-Fluorouracil (de Gramont)				
Folinsäure	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	2	52,2
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	2	52,2
ggf. zzgl. Bevacizumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Capecitabin ± Bevacizumab				
Capecitabin	2 x täglich an Tag 1 - 14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
ggf. zzgl. Bevacizumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin) ± Bevacizumab				
CAPOX				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8	1	8
Capecitabin	2 x an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus	8	14	112
ggf. zzgl. Bevacizumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Irinotecan ± Cetuximab				
Irinotecan	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
ggf. zzgl. Cetuximab				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Trifluridin/Tipiracil				
Trifluridin/Tipiracil	2 x täglich an Tag 1-5 und 8-12 eines 28-Tage-Zyklus	13	10	130
Cetuximab				
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Panitumumab				
Panitumumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Encorafenib + Cetuximab				
Encorafenib	1 x täglich	365	1	365
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

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 Monotherapie					
Pembrolizumab (21-Tage-Zyklus)	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Pembrolizumab (42-Tage-Zyklus)	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab					
FOLFOX 4					
Oxaliplatin	85 mg/m ²	161,5 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
Folinsäure	200 mg/m ²	380 mg	1 x 400 mg	24	24 x 400 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m ²	760 mg	1 x 1 000 mg	24	24 x 1 000 mg
	600 mg/m ²	1.140 mg	1 x 1 000 mg 1 x 250 mg	24 24	24 x 1 000 mg 24 x 250 mg
ggf. zzgl. Bevacizumab					
Bevacizumab	5 mg/kg KG	385 mg -	1 x 400 mg -	26,1	26,1 x 400 mg -
	10 mg/kg KG	770 mg	2 x 400 mg		52,2 x 400 mg
FOLFOX 6					
Oxaliplatin	85 mg/m ²	161,5 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
Folinsäure	400 mg/m ²	760 mg	1 x 800 mg	12	12 x 800 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m ²	760 mg	1 x 1 000 mg	12	12 x 1 000 mg
	2 400 mg/m ²	4 560 mg	1 x 5 000 mg	12	12 x 5 000 mg
FOLFIRI (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan) +/- Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab oder Cetuximab oder Panitumumab					
FOLFIRI					
Irinotecan	180 mg/m ²	342 mg	1 x 300 mg +	26,1	26,1 x 300 mg +
			2 x 40 mg		52,2 x 40 mg
Folinsäure	400 mg/m ²	760 mg	1 x 800 mg	26,1	26,1 x 800 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m ²	760 mg	1 x 1 000 mg	26,1	26,1 x 1 000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	2 400 mg/m ²	4 560 mg	1 x 5 000 mg	26,1	26,1 x 5 000 mg
ggf. zzgl. Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab oder Cetuximab oder Panitumumab					
Bevacizumab	5 mg/kg KG	385 mg	1 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg
Aflibercept	4 mg/kg	308 mg	2 x 200 mg	26,1	52,2 x 200 mg
Ramucirumab	8 mg/kg	616 mg	1 x 500 mg + 2 x 100 mg	26,1	26,1 x 500 mg + 52,2 x 100 mg
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m ² KOF	760 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	1	52,1 x 500 mg + 3 x 100 mg
	ab Woche 2: 250 mg/m ² KOF	475 mg	1 x 500 mg	51,1	
Panitumumab	6 mg/kg KG	462 mg	1 x 400 mg + 1 x 100 mg	26,1	26,1 x 400 mg + 26,1 x 100 mg
5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab					
5-Fluorouracil (de Gramont)					
Folinsäure	200 mg/m ²	380 mg	1 x 400 mg	52,2	52,2 x 400 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m ²	760 mg	1 x 1 000 mg	52,2	52,2 x 1 000 mg
	600 mg/m ²	1.140 mg	1 x 1 000 mg 1 x 250 mg	52,2 52,2	52,2 x 1 000 mg 52,2 x 250 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
ggf. zzgl. Bevacizumab					
Bevacizumab	5 mg/kg KG	385 mg	1 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg
Capecitabin ± Bevacizumab					
Capecitabin	1 250 mg/m ² = 2 375 mg	4600 mg	8 x 500 mg + 2 x 300 mg	243,6	1 948,8 x 500 mg + 487,2 x 300 mg
ggf. zzgl. Bevacizumab					
Bevacizumab	7,5 mg/kg KG	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	17,4	17,4 x 400 mg + 34,8 x 100 mg
CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin) ± Bevacizumab					
CAPOX					
Oxaliplatin	130 mg/m ²	247 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	8	8 x 200 mg + 8 x 50 mg
Capecitabin	1 000 mg/m ² = 1 900 mg	3.800 mg	8 x 500 mg	112	896 x 500 mg
ggf. zzgl. Bevacizumab					
Bevacizumab	7,5 mg/kg KG	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	17,4	17,4 x 400 mg + 34,8 x 100 mg
Irinotecan +/- Cetuximab					
Irinotecan	350 mg/m ²	665 mg	1 x 500 mg + 2 x 100 mg	17,4	17,4 x 500 mg + 34,8 x 100 mg
ggf. zzgl. Cetuximab					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m ² KOF	760 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	1	52,1 x 500 mg + 3 x 100 mg
	ab Woche 2: 250 mg/m ²	475 mg	1 x 500 mg	51,1	
Trifluridin/Tipiracil					
Trifluridin/Tipiracil	35 mg/m ² (65 mg)	130 mg	6 x 15 mg + 2 x 20 mg	130	780 x 15 mg + 260 x 20 mg
Cetuximab					
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m ² KOF	760 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	1	52,1 x 500 mg + 3 x 100 mg
	ab Woche 2: 250 mg/m ²	475 mg	1 x 500 mg	51,1	
Panitumumab					
Panitumumab	6 mg/kg KG	462 mg	1 x 400 mg + 1 x 100 mg	26,1	26,1 x 400 mg + 26,1 x 100 mg
Encorafenib + Cetuximab					
Encorafenib	300 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1460 x 75 mg
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m ² KOF	760 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	1	52,1 x 500 mg + 3 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
	ab Woche 2: 250 mg/m ²	475 mg	1 x 500 mg	51,1	

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,79 €	1,77 €	285,60 €	2 687,42 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	396,98 €	1,77 €	36,61 €	358,60 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1 553,30 €	1,77 €	146,43 €	1 405,10 €
Capecitabin 300 mg ⁴	30 FTA	36,33 €	1,77 €	1,98 €	32,58 €
Capecitabin 500 mg ⁴	120 FTA	151,81 €	1,77 €	11,11 €	138,93 €
Capecitabin 500 mg ⁴	60 FTA	87,64 €	1,77 €	6,04 €	79,83 €
Cetuximab 500 mg	1 INF	1 545,20 €	1,77 €	145,64 €	1 397,84 €
Cetuximab 100 mg	1 INF	318,18 €	1,77 €	29,13 €	287,28 €
5-Fluorouracil 5 000 mg ⁴	1 ILO	33,99 €	1,77 €	1,80 €	30,42 €
5-Fluorouracil 1 000 mg ⁴	1 ILO	16,64 €	1,77 €	0,42 €	14,45 €
5 Fluorouracil 250 mg ⁴	1 ILO	12,85 €	1,77 €	0,12 €	10,96 €
Folinsäure 400 mg ⁴	5 ILO	793,25 €	1,77 €	61,85 €	729,63 €

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Folinsäure 400 mg ⁴	1 ILO	165,46	1,77	12,20	151,49
Folinsäure 800 mg ⁴	5 ILO	1 499,02 €	1,77 €	117,67 €	1 379,58 €
Folinsäure 800 mg ⁴	1 ILO	304,62 €	1,77 €	23,20 €	279,65 €
Irinotecan 40 mg	1 IFK	85,56 €	1,77 €	9,41 €	74,38 €
Irinotecan 100 mg	1 IFK	196,36 €	1,77 €	8,78 €	185,81 €
Irinotecan 300 mg	1 IFK	573,90 €	1,77 €	71,20 €	500,93 €
Irinotecan 500 mg	1 IFK	940,09 €	1,77 €	44,08 €	894,24 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	399,29 €	1,77 €	18,41 €	379,11 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	628,26 €	1,77 €	29,28 €	597,21 €
Oxaliplatin 50 mg	1 IFK	164,89 €	1,77 €	7,29 €	155,83 €
Panitumumab 400 mg	1 IFK	2 657,13 €	1,77 €	254,50 €	2 400,86 €
Panitumumab 100 mg	1 IFK	681,62 €	1,77 €	63,62 €	616,23 €
Ramucirumab 500 mg	1 IFK	2 141,31 €	1,77 €	204,00 €	1 935,54 €
Ramucirumab 100 mg	1 IFK	441,14 €	1,77 €	40,80 €	398,57 €
Aflibercept 200 mg	1 IFK	769,87 €	1,77 €	30,00 €	738,10 €
Tipiracil / Trifluridin 15 mg	60 FTA	2 348,73 €	1,77 €	93,46 €	2 253,50 €
Tipiracil / Trifluridin 20 mg	60 FTA	3 112,42 €	1,77 €	124,62 €	2 986,03 €
Encorafenib 75 mg	168 HKP	6 235,15 €	1,77 €	252,00 €	5 981,38 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; IIL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung					

Stand Lauer-Steuer: 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.

Laut Fachinformation zu Cetuximab (Erbix) müssen die Patienten vor der ersten Infusion mindestens 1 Stunde vor der Verabreichung von Cetuximab mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid vorbehandelt werden. Diese Prämedikation empfiehlt sich auch vor

allen weiteren Infusionen. In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die für die Prämedikation notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

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 23. Februar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. April 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 18. Juli 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Abs. 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 8. 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.

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	23. Februar 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	21. April 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	29. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Dezember 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
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