

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: Magenkarzinom
mit MSI-H oder dMMR, vorbehandelt)

Vom 19. Januar 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	14
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	16
2.4	Therapiekosten	17
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können	21
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	22

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 „Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie“ 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 „Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie“ 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 „Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie“ 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:

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

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 Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:

- nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.01.2023):

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:

- nicht resezierbares oder metastasierendes Magenkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

- b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

Trifluridin/Tipiracil

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. Neben Pembrolizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin, Carmustin, Ramucirumab sowie die Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil zugelassen.
- zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht-resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht angezeigt ist. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung daher nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Trifluridin/Tipiracil: Beschluss vom 2. April 2020
 - Ramucirumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird vor dem Hintergrund festgelegt, dass 95 % der Magenkarzinome Adenokarzinome darstellen. Daher wird keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie für andere Histologien bestimmt.

Insgesamt ist festzustellen, dass für Patientinnen und Patienten mit vorbehandeltem Adenokarzinom des Magens mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) die Evidenz limitiert ist.

Aus der vorliegenden Evidenz lassen sich keine Hinweise ableiten, dass bei Adenokarzinomen des Magens mit MSI-H oder einer dMMR bestimmte Faktoren vorliegen, die eindeutig gegen eine Behandlung mit den bisherigen bzw. aktuellen Standardtherapien sprechen. Somit werden für die zweckmäßige Vergleichstherapie jene Therapieoptionen in Betracht gezogen, die unabhängig vom MSI/dMMR-Status und somit für die diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet adressiert mehrere Therapielinien. Für Patientinnen und Patienten, die eine vorherige systemische Therapie erhalten haben und für Patientinnen und Patienten, die bereits zwei oder mehr vorherige systemische Therapien erhalten haben, kommen gemäß vorliegender Evidenz verschiedene Therapieoptionen in Betracht. Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet zwischen a) Erwachsenen mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie und b) Erwachsenen mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien, unterschieden.

a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie

Laut Leitlinien wird für die vorliegende Behandlungssituation eine systemische Therapie empfohlen. Hierfür kommen gemäß Zulassungsstatus der Wirkstoff Ramucirumab oder die Wirkstoffkombination Ramucirumab mit Paclitaxel in Betracht. Diese Behandlungsoptionen werden zudem in aktuellen Leitlinien im Rahmen der Empfehlungen für eine systemische Therapie erwähnt.

In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 20. Oktober 2016 für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt. Demgegenüber wurde mit Beschluss vom 20. Oktober 2016 für Ramucirumab als Monotherapie durch den G-BA kein Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt, vor dem Hintergrund, dass keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden. Ramucirumab als Monotherapie wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Laut aktuellen Leitlinien werden für die vorliegende Behandlungssituation zudem die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (als Monotherapie) empfohlen. Die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (als Monotherapie) sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Behandlungsoptionen vom G-BA als geeignete Komparatoren erachtet:

- Irinotecan,
- Docetaxel,

- Paclitaxel,
- Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel.

Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien

Laut aktuellen Leitlinien und Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird für die vorliegende Behandlungssituation nach zwei oder mehr vorherigen systemischen Therapien, eine Behandlung mit der Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil empfohlen. Trifluridin/Tipiracil ist bei Patientinnen und Patienten zugelassen, welche bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 2. April 2020 vom G-BA für Trifluridin/Tipiracil ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung wird daher Trifluridin/Tipiracil als zweckmäßige Vergleichstherapie 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:

a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Pembrolizumab zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Magenkarzinom mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 061 vorgelegt.

Bei der Studie KEYNOTE-061 handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, offene RCT zum Vergleich von Pembrolizumab mit Paclitaxel. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Progress während oder nach einer Erstlinientherapie mit einer Platin/Fluoropyrimidin-Doublette eingeschlossen. Zu Studienbeginn war der Einschluss von Patientinnen und Patienten unabhängig von der Programmed-Cell-Death-Ligand(PD-L1)-Expression des Tumors möglich. Mit Protokoll-Amendment 7 wurden ab dem 20.03.2016 nur noch Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren eingeschlossen. Insgesamt hatten 99 (33 %) vs. 96 (32 %) Patientinnen und Patienten keine PD-L1-Expression des Tumors. Der Einschluss war auf Patientinnen und Patienten mit Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status (ECOG-PS) ≤ 1 beschränkt. 592 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 296) oder Paclitaxel (N = 296) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Europa, Israel, Nordamerika, Australien vs. Asien (einschließlich Japan, Korea, Hongkong, Taiwan, Malaysia, Philippinen, Singapur) vs. Rest der Welt (einschließlich Südamerika)), Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie (< 6 Monate vs. ≥ 6 Monate) und PD-L1-Expression des Tumors (positiv vs. negativ).

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation.

In der Studie KEYNOTE-061 wurde Paclitaxel im 28-Tage-Zyklus an den Tagen 1, 8 und 15 in einer Dosierung von 80 mg/m² Körperoberfläche (KOF) i. v. mit einer darauffolgenden Pause an Tag 22 verabreicht. Die Behandlung erfolgte in der Studie KEYNOTE-061 bis zur bestätigten Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes oder Rückzug der Einwilligungserklärung. Zusätzliches Abbruchkriterium war für Pembrolizumab eine Behandlung mit maximal 35 Zyklen.

Die Studie wurde in 140 Studienzentren in Australien, Asien, Europa, Nord- und Südamerika in dem Zeitraum von Mai 2015 bis Juni 2021 durchgeführt.

Ko-primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE-061 waren das Gesamtüberleben und das Progressionsfreie Überleben, jeweils bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren. Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben bei allen Patientinnen und Patienten unabhängig vom PD-L1-Status des Tumors sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignisse erhoben. Bei allen Patientinnen und Patienten der Studie KEYNOTE-061 erfolgte eine Bestimmung der Mikrosatellitenstabilität des Tumors. Insgesamt hatten 15 von 296 (< 1 %) Patientinnen und Patientinnen im Interventionsarm und 12 von 296 (< 1 %) Patientinnen und Patientinnen im Vergleichsarm Tumore mit MSI-H (Magen- oder GEJ-Tumor).

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des letzten Datenschnitts zu Studienende vom 10.06.2021 herangezogen. Für die patientenberichteten Endpunkte liegen ausschließlich Ergebnisse des Datenschnitts vom 26.10.2017 vor.

Relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 061

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 061 heran. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom und MSI-H (N = 11 Interventionsarm; N = 10 Vergleichsarm).

Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs mit MSI-H werden indes nicht in der relevanten Teilpopulation berücksichtigt. Gemäß Leitlinien werden Karzinome des gastroösophagealen Übergangs teilweise dem Magenkarzinom zugeordnet (je nach Lokalisation). Für die Nutzenbewertung liegen keine Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs vor, die gemäß Leitlinien als Magenkarzinome klassifiziert werden. Somit bleibt unklar, ob ein Teil der ausgeschlossenen Patientinnen und Patienten für die Nutzenbewertung hätte berücksichtigt werden müssen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel. Unter Berücksichtigung des breiten Konfidenzintervalls [0,08; 0,80] sowie vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt eine damit einhergehende geringe Präzision im Endpunkt Gesamtüberleben vor. Somit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes der Verbesserung nicht möglich.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde in der Studie KEYNOTE 061 mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben.

Es zeigt sich kein statistischer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22)

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Symptomatik, erhoben mittels der EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-STO22-Fragebögen Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in Form von Ereigniszeitanalysen vor. Zusätzlich

stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse über den Studienverlauf getrennt für die beiden Behandlungsarme deskriptiv dar.

Vor dem Hintergrund einer geringen Anzahl der Studienteilnehmenden, welche nach Zensierung in die Auswertung in der ohnehin schon kleinen relevanten Teilpopulation eingehen, werden die vorgelegten Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 als nicht verwertbar eingeschätzt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Gesundheitszustand, erhoben mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in Form von Ereigniszeitanalysen vor. Zusätzlich stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse über den Studienverlauf getrennt für die beiden Behandlungsarme deskriptiv dar.

Vor dem Hintergrund einer geringen Anzahl der Studienteilnehmenden, welche nach Zensierung in die Auswertung in der ohnehin schon kleinen relevanten Teilpopulation eingehen, werden die vorgelegten Auswertungen des patientenberichteten Endpunkts EQ-5D VAS als nicht verwertbar eingeschätzt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie KEYNOTE 061 mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben.

Entsprechend den Ausführungen zu den Endpunkten der Symptomatik und des Gesundheitszustands werden die vom pharmazeutischen Unternehmer für die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Dossier vorgelegten Ereigniszeitanalysen für die Bewertung als nicht bewertbar eingeschätzt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Teilnehmenden der Studie KEYNOTE 061 traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE, Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE sowie Abbruch wegen UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

spezifische UE

Aufgrund der geringen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation sind die Daten bezüglich der spezifischen UE nicht verwertbar.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab liegen aus der Studie KEYNOTE 061 Ergebnisse im Vergleich zu Paclitaxel zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen vor.

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 061 heran. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom und MSI-H (N = 11 Interventionsarm; N = 10 Vergleichsarm).

In der Gesamtschau zeigt sich ein positiver Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt eine damit einhergehende geringe Präzision im Endpunkt Gesamtüberleben vor. Somit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes der Verbesserung nicht möglich.

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

In den Endpunkten zu den Nebenwirkungen zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Pembrolizumab.

Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ebenfalls eine damit einhergehende geringe Präzision vor.

Somit wird für Pembrolizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE-061 als niedrig eingestuft.

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

Es ergeben sich jedoch deutliche Unsicherheiten aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation.

In der Gesamtschau wird somit die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

- b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Datenbasis

Für die Nutzenbewertung werden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen Studie zu Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die Studie KEYNOTE 158, in der vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen (metastasierenden und / oder nicht resezierbaren) soliden Tumoren eingeschlossen wurden.

KEYNOTE 158

Bei der Studie KEYNOTE 158 handelt es sich um eine seit Februar 2016 laufende, multizentrische, offene, einarmige Phase II Studie.

Die Patientinnen und Patienten werden in der Studie mit Pembrolizumab entsprechend der Fachinformation behandelt. Für die Nutzenbewertung bildet der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom und MSI-H und mindestens 2 vorherigen Therapien aus der Kohorte K (jeder fortgeschrittene Tumor (außer Kolorektalkarzinom) mit MSI-H) (N = 23).

Neben dem primären Endpunkt Objektive Ansprechrates werden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Die Studie wird in 55 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt.

Vergleichsdaten

Bei der Studie KEYNOTE 158 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Somit umfasst diese Studie keine Vergleichsgruppe, mit der die Ergebnisse der Behandlung mit Pembrolizumab verglichen werden könnten.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und TAGS vor.

Studie TAGS

Bei der Studie TAGS handelt es sich um eine abgeschlossene, randomisierte, doppelblinde, Phase III Studie in der Trifluridin/Tipiracil + Best supportive Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem, metastasiertem Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergang (GEJ). Die Patientinnen und Patienten mussten bereits mindestens 2 vorangegangene Therapieregime für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. Insgesamt wurden 507 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC (N = 337) oder Placebo + BSC (N = 170) zugeteilt. Angaben zum MSI-H- oder dMMR-Status der Studienpopulation liegen nicht vor.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für den Vergleich einzelner Arme primär die Ergebnisse der Gesamtpopulation des Trifluridin/Tipiracil-Arms (Adenokarzinom des Magens

einschließlich Adenokarzinom des GEJ) heran. Für den Endpunkt Gesamtüberleben legt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend Ergebnisse der Teilpopulation unter Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ vor (N = 239).

Die Studie wurde in 110 Studienzentren in Europa, Asien und Nord-Amerika in dem Zeitraum von Februar 2016 bis Januar 2018 durchgeführt.

Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben wurden Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Bewertung:

Die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 158 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

MSI-H/dMMR Tumorstatus

Pembrolizumab ist für Erwachsene zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Magenkarzinoms mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie, zugelassen.

Entsprechend berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer nur die Kohorte K aus der Studie KEYNOTE 158, in die Patientinnen und Patienten mit dMMR/MSI H eingeschlossen wurden.

Aufseiten der Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer keine Angaben zum Vorliegen des MSI-H/dMMR Status vor.

Der Stellenwert des MSI-H/dMMR Tumorstatus ist zum derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht abschließend bewertbar.

Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse zum Vergleich einzelner Arme zwischen Pembrolizumab (Studie KEYNOTE-158) und Trifluridin/Tipiracil (Studie TAGS) vor. Für den Trifluridin/Tipiracil-Arm der Studie TAGS zieht er für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUE und schwere UE die Gesamtpopulation heran. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung zum Endpunkt Gesamtüberleben mit der Teilpopulation mit Adenokarzinom des Magens der Studie TAGS vor.

Es handelt sich bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme um Vergleiche ohne Brückenkompator. Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar. Zudem liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines Vergleichs einzelner Arme sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

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 nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien, 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. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Keytruda ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Magenkarzinoms mit MSI-H oder einer dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

Der G-BA unterscheidet zwei Patientengruppen unter Berücksichtigung der Anzahl der vorherigen Therapien.

- a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der abgeschlossenen, multizentrischen, offenen RCT KEYNOTE 061 zum Vergleich von Pembrolizumab mit Paclitaxel vorgelegt.

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 061 heran. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom und MSI-H (N = 11 Interventionsarm; N = 10 Vergleichsarm).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel.

Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt eine damit einhergehende geringe Präzision im Endpunkt Gesamtüberleben vor. Somit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes der Verbesserung nicht möglich.

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

In den Endpunkten zu den Nebenwirkungen zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Pembrolizumab.

Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ebenfalls eine damit einhergehende geringe Präzision vor.

Somit wird für Pembrolizumab als Monotherapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA die Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil bestimmt.

Für die Nutzenwertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 158 zur Behandlung mit Pembrolizumab vorgelegt. Es handelt sich hierbei um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und TAGS vor.

Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar. Zudem liegen keine Effekte vor, für die sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung zustande kommen.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie nicht belegt ist.

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

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

a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie

+

b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur

Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien

Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation werden als unterschätzt erachtet. Die maßgeblichen Gründe hierfür liegen in der Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die in den Vorjahren diagnostiziert werden und im Betrachtungsjahr eine metastasierte Erkrankung aufweisen sowie in der Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, bei denen zwar keine Fernmetastasen vorliegen, aber der Tumor inoperabel ist. Zudem wurden für Patientenpopulation a und b jeweils nur die Patientinnen und Patienten erfasst, die tatsächlich eine Zweit- oder Drittlinientherapie erhalten haben. Für die Obergrenze sind indes die Patientinnen und Patienten mit einem Progress relevant (Patientinnen und Patienten, die grundsätzlich für eine Therapie infrage kommen).

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 Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Magenkarzinom 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 Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) in einer Tumorable 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).

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	kontinuierlich, 1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
	oder			
	kontinuierlich, 1 x alle 42 Tage	8,7	1	8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ²				
Ramucirumab – Kombination mit Paclitaxel				
Ramucirumab	kontinuierlich, an Tag 1 und 15 eines 28-Tage- Zyklus	13,0	2	26,0
Paclitaxel	kontinuierlich, an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage- Zyklus	13,0	3	39,0
Ramucirumab - Monotherapie				

² Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (Monotherapie) sind nicht im Anwendungsgebiet zugelassen, weshalb diese Kosten nicht dargestellt werden.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Ramucirumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien				
Trifluridin/Tipiracil	kontinuierlich, 2 x täglich an Tag 1-5 und 8-12 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	10	130,0

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.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ 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).³

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ²					
Ramucirumab – Kombination mit Paclitaxel					
Ramucirumab	8 mg / kg = 616 mg	616 mg	1 x 500 mg + 2 x 100 mg	26,0	26,0 x 500 mg + 52,0 x 100 mg
Paclitaxel	80 mg / m ² = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 2 x 30 mg	39,0	39,0 x 100 mg + 78,0 x 30 mg
Ramucirumab - Monotherapie					
Ramucirumab	8 mg / kg = 616 mg	616 mg	1 x 500 mg + 2 x 100 mg	26,1	26,1 x 500 mg + 52,2 x 100 mg
b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien					
Trifluridin/Tipiracil	65 mg	130 mg	2 x 20 mg + 6 x 15 mg	130,0	260,0 x 20 mg + 780,0 x 15 mg

Kosten:

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

auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packung sgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	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					
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	102,13 €	1,77 €	4,31 €	96,05 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,43 €	1,77 €	13,20 €	274,46 €
Ramucirumab 100 mg	1 IFK	441,14 €	1,77 €	40,80 €	398,57 €
Ramucirumab 500 mg	1 IFK	2 141,31 €	1,77 €	204,00 €	1 935,54 €
Trifluridin/Tipiracil 15 mg/6,14 mg	60 FTA	2 348,73 €	1,77 €	93,46 €	2 253,50 €
Trifluridin/Tipiracil 20 mg/8,19 mg	60 FTA	3 112,42 €	1,77 €	124,62 €	2 986,03 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Paclitaxel							
Dexamethason ⁴ 20 mg	50 TAB	118,85 €	1,77 €	0,00 €	117,08 €	39,0	91,32 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	23,67 €	1,77 €	5,81 €	16,09 €	39,0	251,00 €
Cimetidin i.v. 300 mg	10 AMP à 200 mg	19,77 €	1,77 €	0,40 €	17,60 €	39,0	137,28 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten; AMP = Ampullen							

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

⁴ Festbetragsarzneimittel und Solitär

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.

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 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.

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
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