

# 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: Melanom,  
adjuvante Therapie,  $\geq 12$  Jahre)

Vom 19. Januar 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	14
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>15</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>15</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>16</b>
<b>2.5</b>	<b>Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können</b> .....	<b>20</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>21</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>21</b>

## **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 22. Juni 2022 hat Pembrolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 18. Juli 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet: „Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten

Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.“ 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](http://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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation**

Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.01.2023):**

Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen sowie im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren angezeigt.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:**

- Beobachtendes Abwarten

---

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

- b) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Pembrolizumab folgende Wirkstoffe zugelassen:  
Dabrafenib, Interferon alfa-2a<sup>2</sup>, Interferon alfa-2b<sup>2</sup>, Nivolumab und Trametinib.
- zu 2. Eine adjuvante Radiotherapie kann im vorliegenden Anwendungsgebiet prinzipiell in Betracht gezogen werden.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Nivolumab: Beschluss vom 16. September 2021
  - Pembrolizumab: Beschluss vom 19. September 2019
  - Dabrafenib: Beschluss vom 22. März 2019
  - Trametinib: Beschluss vom 22. März 2019

---

<sup>2</sup> Derzeit in Deutschland nicht im Handel.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie 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.

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 es vor dem Hintergrund, dass die entsprechenden Therapieentscheidungen vom Krankheitsstadium beeinflusst werden, als sachgerecht angesehen, die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie differenziert nach den unten aufgeführten Patientengruppen vorzunehmen.

Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

Basierend auf internationalen Leitlinien stellt die ausschließliche Nachbeobachtung einen Standard in der adjuvanten Krankheitssituation des Melanoms im Stadium IIB oder IIC dar. Eine adjuvante Behandlung mit PD-1-Inhibitoren oder MEK- bzw. BRAF-Inhibitoren wird für das Melanom im Stadium II explizit nicht empfohlen.

Weiter soll gemäß deutscher S3-Leitlinie im Tumorstadium IIB/C eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden. In der S3-Leitlinie wird zudem darauf hingewiesen, dass Patientinnen und Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko ausschließlich nachbeobachtet werden können.

Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ging hervor, dass der Einsatz von Interferon alfa in der adjuvanten Therapie des Melanoms im Stadium IIB/C mit einer nur begrenzten Wirksamkeit verbunden ist. Vor dem Hintergrund der Abwägung zwischen Nutzen und Nebenwirkungen einer solchen Behandlung wurde Interferon alfa laut klinischen Experten nur eingeschränkt im deutschen Versorgungskontext eingesetzt. Laut klinischen Experten war dabei auch zu berücksichtigen, dass Interferon alfa in Deutschland in den letzten Jahren bereits nur teilweise verfügbar war. Der Wirkstoff Interferon alfa war in den letzten Jahren nur noch in Form einzelner Arzneimittelpräparate und überwiegend nur als Re-/Parallelimport verfügbar. Hinzu kommt, dass zum Zeitpunkt der Beschlussfassung sämtliche Arzneimittel mit dem Wirkstoff Interferon alfa in der Lauer-Taxe nunmehr außer Vertrieb gemeldet wurden.

Vor diesen Hintergründen kommt Interferon alfa nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Da bezüglich der nicht-medikamentösen Behandlung mit einer adjuvanten Radiotherapie für das Stadium II B/C keine Evidenz vorliegt, kommt eine adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Laut den Stellungnahmen klinischer Experten zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren gibt es in diesem Krankheitsstadium keinen eigenen Behandlungsstandard für Kinder und Jugendliche. Die Therapie dieser Patientinnen und Patienten orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen.

Aus den vorliegenden Leitlinien gehen diesbezüglich auch keine separaten Empfehlungen für die adjuvante Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12

Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion hervor.

In der Gesamtbetrachtung wird alleinig das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

#### Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion

Zu den Behandlungsoptionen für die adjuvante Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren im Tumorstadium III ist kaum Evidenz vorhanden. Aus den vorliegenden Leitlinien zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion gehen keine diesbezüglichen Empfehlungen hervor.

Laut den im Stellungnahmeverfahren zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervorgebrachten Einschätzungen der klinischen Experten gibt es in diesem Krankheitsstadium keinen eigenen Behandlungsstandard für Kinder und Jugendliche. Die Therapie dieser Patientinnen und Patienten orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen.

Vor diesem Hintergrund wird für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die Behandlungsoptionen für Erwachsene abgestellt. Diesbezüglich haben sowohl die Kombinationstherapie Dabrafenib in Kombination mit Trametinib als auch die Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab Eingang in die Empfehlungen der Leitlinien gefunden. Demnach werden für Patientinnen und Patienten mit BRAF-Wildtyp die Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab und für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation sowohl Nivolumab und Pembrolizumab als auch Dabrafenib in Kombination mit Trametinib empfohlen.

Vom G-BA wurde im Rahmen der Nutzenbewertung für die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib, die ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen ist, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt (Beschluss vom 22. März 2019).

Für Nivolumab als Monotherapie wurde in der Nutzenbewertung durch den G-BA ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt (Beschluss vom 16. September 2021).

Für Pembrolizumab als Monotherapie (im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen) wurde in der Nutzenbewertung durch den G-BA ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt (Beschluss vom 19. September 2019). Da es sich bei der vorliegenden Nutzenbewertung erneut um die Bewertung von Pembrolizumab als Monotherapie (Tumorstadien IIB/C nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen sowie Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren) handelt, kommt Pembrolizumab als Monotherapie selbst als eine zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Als nicht-medikamentöse Behandlung kann im Stadium III prinzipiell eine adjuvante Radiotherapie in Betracht gezogen werden. Diese dient der Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle. Die adjuvante Radiotherapie kommt patientenindividuell in Abhängigkeit des Rezidivrisikos und unter Abwägung möglicher therapiebedingter Nebenwirkungen zum Einsatz. Es liegen keine Daten vor, die einen positiven Einfluss der adjuvanten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben belegen. Eine regelhafte

Anwendung lässt sich nicht ableiten, weshalb die adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

In der Gesamtschau werden vor diesem Hintergrund folgende Therapien als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet:

- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)
- Nivolumab.

Diese als geeignete Komparatoren benannten Therapien sind nach derzeitigem Stand zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln.

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.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten.

- b) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten.

- c) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde von den klinischen Experten dargelegt, dass es im Tumorstadium IIB/C keinen eigenen Behandlungsstandard für Kinder und Jugendliche gibt und sich die Therapie dieser Patientinnen und Patienten an derjenigen der Erwachsenen orientiert.

Weiter ging aus den Stellungnahmen der klinischen Experten hervor, dass der Einsatz von Interferon alfa in der adjuvanten Therapie des Melanoms im Stadium IIB/C mit einer nur begrenzten Wirksamkeit verbunden ist. Vor dem Hintergrund der Abwägung zwischen Nutzen und Nebenwirkungen einer solchen Behandlung wurde Interferon alfa laut klinischen Experten nur eingeschränkt im deutschen Versorgungskontext eingesetzt, den derzeitigen Behandlungsstandard stellt demnach sowohl bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren als auch bei Erwachsenen das beobachtende Abwarten dar. Zudem sind zum Zeitpunkt der Beschlussfassung nunmehr sämtliche Arzneimittel mit dem Wirkstoff Interferon alfa in der Lauer-Taxe außer Vertrieb gemeldet worden.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der klinischen Experten, nach denen es sich hier vorliegend um ein vergleichbares Erkrankungsbild bzw. einen vergleichbaren Erkrankungsverlauf handelt, werden Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion (adjuvante Behandlung) zu einer Patientenpopulation zusammengefasst. Für die zusammengefasste Patientenpopulation wird alleinig „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie KEYNOTE 716 für die vorliegende Bewertung herangezogen werden können. Die Studie KEYNOTE 716 wurde in der Dossierbewertung des IQWiG ergänzend dargestellt. Zudem waren die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 716 Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich die Bewertung von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen sowie im Tumorstadium III bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren infolge einer Anwendungsgebietserweiterung. Eine Nutzenbewertung zu Erwachsenen im Tumorstadium III ist durch den G-BA bereits mit Beschluss vom 19. September 2019 erfolgt.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Pembrolizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 716 vorgelegt.

KEYNOTE 716 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Pembrolizumab und Placebo in der adjuvanten Behandlung des Melanoms. In die Studie wurden Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen die vollständige Resektion eines Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC (nach Version 8 der Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer [AJCC]) innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung erfolgt ist. Darüber hinaus durften die Patientinnen und Patienten keine weitere Behandlung erhalten haben. In die

Studie wurde pro Behandlungsarm insgesamt jeweils nur 1 Person unter 18 Jahren eingeschlossen.

Bei den Patientinnen und Patienten durfte zu Beginn der Studie kein Hinweis auf eine regionale oder fernmetastasierende Erkrankung bestehen. Weiterhin sollten die Patientinnen einen guten Allgemeinzustand (für Erwachsene entsprechend einem Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 bzw. für Kinder und Jugendliche entsprechend einem Lansky- bzw. Karnofsky-Leistungsstatus  $\geq 50$ ) vorweisen.

Die 976 eingeschlossenen Patientinnen wurden 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 487) oder Placebo (N= 489) zugeteilt.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach T-Klassifikation des Tumorstadiums gemäß AJCC Version 8 (T3b [ $> 2,0$ – $4,0$  mm mit Ulzeration] vs. T4a [ $> 4,0$  mm ohne Ulzeration] vs. T4b [ $> 4,0$  mm mit Ulzeration]) sowie einem eigenen Stratum für Kinder und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren.

Die Studie KEYNOTE 716 besteht aus 2 Teilen, von denen Teil 1 die initial adjuvante Behandlung sowie die daran anschließende Beobachtungszeit umfasst. Bei Auftreten eines Rezidivs haben die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen unter bestimmten Bedingungen die Option, in Teil 2 der Studie überzutreten und mit Pembrolizumab behandelt zu werden. Vollständige Auswertungen liegen für Teil 1 der Studie vor. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Ergebnisse aus Teil 1 der Studie.

Die Behandlung erfolgte in der Studie KEYNOTE 716 für 17 Zyklen à 3 Wochen. Insbesondere aufgrund von Therapieunterbrechungen könnten sich somit Behandlungsdauern ergeben, die über die gemäß Fachinformation vorgegebene Behandlungsdauer von maximal 1 Jahr hinausgehen. Aus dem Studienbericht wird ersichtlich, dass 11 % der Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm für 1 Jahr oder länger behandelt wurden, so dass nicht von relevanten Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung ausgegangen wird.

Basierend auf dem in der Studie KEYNOTE 716 durchgeführten Untersuchungsregime wird der Placebo-Vergleich als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ angesehen.

KEYNOTE 716 wird in 141 Studienzentren in Afrika, Asien, Australien, Europa und Nordamerika Südamerika durchgeführt. Die Studie startete im September 2018 und ist derzeit noch laufend.

Für die Nutzenbewertung wurde der 3. Datenschnitt vom 04.01.2022 vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die geplante 3. Interimsanalyse nach 146 (geplant) bzw. 158 (aufgetreten) Ereignissen im Endpunkt fernmetastasenfreies Überleben (DMFS). Dieser Datenschnitt wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

In der Studie KEYNOTE 716 waren in den bisherigen Datenschnitten keine Auswertungen zum Gesamtüberleben geplant. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung keine Daten zum Gesamtüberleben vorgelegt. Gemäß der Dossierbewertung des IQWiG lagen im Studienbericht jedoch im Rahmen der Angaben zum Studienverlauf und zum Patientenfluss Informationen über die Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten vor. In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die Angaben zu

Todesfällen und das daraus errechnete relative Risiko als Gesamtmortalität dargestellt, welche für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Auf Basis dieser Auswertungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Finale Analysen aus der Studie KEYNOTE 716 zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

### Morbidität

#### *Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)*

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.

Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten:

- lokales Rezidiv
- regionäres Rezidiv
- lokoregionäres Rezidiv
- Fernmetastasierung
- gemeinsames Auftreten von lokoregionärem Rezidiv und Fernmetastasierung
- Tod ohne Rezidiv

Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).

#### *Rezidive (Ereignisrate)*

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber Placebo.

#### *Rezidivfreies Überleben (RFS)*

Pembrolizumab führt im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod.

Insgesamt zeigt sich somit in Bezug auf die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben ein deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Da jedoch die Beobachtungszeit (ca. 27 Monate im Median) zum Datenschnitt vom 04.01.2022 relativ kurz und nicht ausreichend lang ist, um den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs von 3 Jahren nach Primärdiagnose hinreichend abzubilden, lässt sich das Ausmaß dieses Vorteils basierend auf den vorliegenden Daten nicht sicher quantifizieren.

### *Symptomatik*

Die Symptomatik wird in der Studie KEYNOTE 716 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenzen gegenüber Studienbeginn) vor.

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitverlust und Diarrhö zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab. Das jeweilige 95 %- Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) lag jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Hinsichtlich der Symptomatik liegen somit weder positive noch negative Effekte von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten vor.

### *Gesundheitszustand*

Der allgemeine Gesundheitszustand wird in der Studie KEYNOTE 716 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenzen gegenüber Studienbeginn) vor.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD lag nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Hinsichtlich des Gesundheitszustandes liegen somit weder positive noch negative Effekte von Pembrolizumab vor.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie KEYNOTE 716 mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenzen gegenüber Studienbeginn) vor.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, Rollenfunktion und soziale Funktion zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab. Das jeweilige 95 %- Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) lag jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen somit weder positive noch negative Effekte von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten vor.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

In der Studie KEYNOTE 716 traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

#### *Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ )*

Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab.

Dabei zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen  $> 65$  Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Pembrolizumab. Für Personen  $\leq 65$  Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

#### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab.

#### *Spezifische UE*

Für die spezifischen UE Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE, Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UE), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UE) lag jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab vor.

Zusammenfassend lässt sich bei den Nebenwirkungen wegen der negativen Effekte bei den schweren UE und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE ein Nachteil der Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lagen im Detail Nachteile von Pembrolizumab vor.

#### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab für die adjuvante Behandlung bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion liegen Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Der Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 716 zugrunde, in welcher Pembrolizumab gegenüber Placebo verglichen wird. Basierend auf der in der Studie durchgeführten Untersuchungsregime in der Nachsorge wird dies als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ gewertet.

Auf Basis von Auswertungen zur Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Finale Analysen aus der Studie KEYNOTE 716 zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

Hinsichtlich der Rezidivrate und des Rezidivfreien Überlebens zeigen sich statistisch signifikante, deutliche Vorteile von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Da jedoch die Beobachtungszeit (ca. 27 Monate im Median) zum Datenschnitt vom 04.01.2022 nicht ausreichend lang ist, um den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs von 3 Jahren nach Primärdiagnose hinreichend abzubilden, lässt

sich das Ausmaß dieses Vorteils basierend auf den vorliegenden Daten nicht sicher quantifizieren.

Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie des Gesundheitszustands (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich weder positive noch negative Effekte.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) ergeben sich ebenfalls weder positive noch negative Effekte.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile von Pembrolizumab bei den schweren UE und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE. In Bezug auf die schwerwiegenden UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Nachteile von Pembrolizumab.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse stehen in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation deutliche positive, im Ausmaß jedoch nicht sicher quantifizierbare Effekte in Bezug auf die Vermeidung von Rezidiven relevanten Nachteilen hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie der Symptomatik, des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität liegen keine Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Diese stellen den Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven nicht infrage.

Insgesamt wird für Pembrolizumab ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 716. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität sowie Rezidive liegt ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

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

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

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

b) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Für die adjuvante Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. In der Studie KEYNOTE 716 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten im Tumorstadium IIB oder IIC untersucht.

#### **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 zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.“

Vorliegend werden ausschließlich Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion sowie Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion berücksichtigt. Die Nutzenbewertung zu Erwachsenen im Tumorstadium III ist mit Beschluss vom 19. September 2019 erfolgt.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung
- b) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

##### Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt.

Für die Bewertung liegen Ergebnisse aus der doppelblinden RCT KEYNOTE 716 vor. In dieser wird Pembrolizumab gegenüber Placebo, welches basierend auf der in der Studie durchgeführten Nachsorge als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gewertet wird, verglichen.

Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei der Morbidität zeigen sich für Pembrolizumab hinsichtlich der Rezidivrate und des Rezidivfreies Überleben deutliche Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Aufgrund einer zu kurzen Beobachtungsdauer lässt sich das Ausmaß dieses Vorteils jedoch basierend auf den vorliegenden Daten nicht sicher quantifizieren.

Für Symptomatik, Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich weder positive noch negative Effekte.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile von Pembrolizumab bei den schweren UE, den Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei den spezifischen UE.

In der Gesamtbetrachtung stehen deutliche positive, im Ausmaß jedoch nicht sicher quantifizierbare Effekte bei der Vermeidung von Rezidiven relevanten Nachteilen bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Diese stellen den Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven nicht infrage.

Insgesamt ist die Datengrundlage mit Unsicherheiten behaftet, welche jedoch nicht als derart hoch beurteilt werden, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit gerechtfertigt wäre.

Im Ergebnis wird für Pembrolizumab ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt.

#### Patientengruppe b)

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

Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. In der Studie KEYNOTE 716 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten im Tumorstadium IIB oder IIC untersucht. Im Ergebnis ist ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in dieser Patientengruppe nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss für die Patientengruppe a) die Zahlen aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde, welche auf Basis der Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers berechnet wurden. Für die Patientengruppe b) werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Es ist zu berücksichtigen, dass die Anzahl der Kinder und Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation geringfügig höher liegen kann, da die Prognose für Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einem Melanom zu gering ausfällt.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda

(Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Januar 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Melanom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2023).

### Behandlungsdauer:

Die maximale Behandlungsdauer mit Pembrolizumab ist in der Fachinformation mit einem Jahr angegeben, kann aber patientenindividuell kürzer sein.

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

### a) Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<u>Erwachsene</u>				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17
	oder			
	1 x alle 42 Tage	8,7	1	8
<u>Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren</u>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

**b) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>3</sup>	Keine Angabe			

**Verbrauch:**

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Gemäß der Fachinformation zu Pembrolizumab beträgt die Dosierung bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage. Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom beträgt 2 mg pro kg Körpergewicht, maximal jedoch 200 mg alle 21 Tage.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb eine Spanne zwischen 47,1 kg für 12-Jährige und 67,0 kg für

<sup>3</sup> Die Behandlungsoptionen Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) sowie Nivolumab stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Da diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt.

17-Jährige entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen<sup>4</sup>.

**a) Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung**

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					
<i>Erwachsene</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17	34 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8	32 x 100 mg
<i>Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren</i>					
Pembrolizumab	2 mg / kg = 94,2 mg	94,2 mg	1 x 100 mg	17	17 x 100 mg
	-	-	-	-	-
	2 mg / kg = 134 mg	134 mg	2 x 100 mg		34 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

**b) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung**

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	2 mg / kg = 94,2 mg	94,2 mg	1 x 100 mg	17	17 x 100 mg
	-	-	-	-	-
	2 mg / kg = 134 mg	134 mg	2 x 100 mg		34 x 100 mg

<sup>4</sup> Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=42472020&p\\_sprache=D&p\\_help=3&p\\_indnr=223&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=42472020&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>3</sup>	Keine Angabe				

### 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 (Apotheken abgabepreis)	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					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 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 seinen Sitzungen am 27. Juli 2021 und am 12. Oktober 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 12. Juli 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 18. Juli 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 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.

Am 6. Dezember 2022 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 6. Dezember 2022 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 28. Oktober 2022. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021 und 27. Juli 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 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