

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, ≥ 12 bis
< 18 Jahre)

Vom 19. Januar 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4	Therapiekosten	10
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können	13
3.	Bürokratiekostenermittlung	14
4.	Verfahrensablauf	14

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 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 Behandlung des

fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren 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) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.01.2023):

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren angezeigt.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

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

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

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

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

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

zu 1. Neben Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren ist Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms von Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen.

Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen für Erwachsene zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms Arzneimittel mit den Wirkstoffen Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Dacarbazin und Lomustin zur Verfügung.

Für Patientinnen und Patienten, deren Melanom eine BRAF-V600-Mutation aufweist, sind zudem die Kombinationstherapien aus Encorafenib und Binimetinib, Cobimetinib und Vemurafenib, Dabrafenib und Trametinib sowie die Monotherapien Dabrafenib, Trametinib und Vemurafenib zugelassen.

zu 2. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patientinnen und Patienten ausgegangen, für die eine Resektion und/oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung daher nicht in Betracht.

zu 3. Für Jugendliche ab 12 Jahren in der Indikation fortgeschrittenes Melanom liegt folgender Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Ipilimumab: Beschluss vom 2. August 2018

Für Erwachsene in der Indikation fortgeschrittenes Melanom liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Vemurafenib: Beschluss vom 6. März 2014
- Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016
- Dabrafenib: Beschlüsse vom 17. März 2016 und 16. Juni 2016 (3. April 2014)
- Trametinib: Beschluss vom 17. März 2016
- Ipilimumab: Beschlüsse vom 7. April 2016 (2. August 2012), 7. April 2016 (5. Juni 2014), 2. August 2018 und 20. Dezember 2018
- Cobimetinib: Beschluss vom 2. Juni 2016
- Nivolumab: Beschlüsse vom 15. Dezember 2016 (7. Januar 2016), 15. Dezember 2016, 7. Dezember 2017 und vom 20. Dezember 2018
- Talimogen laherparepvec: Beschluss vom 15. Dezember 2016
- Encorafenib: Beschluss vom 22. März 2019
- Binimetinib: Beschluss vom 22. März 2019

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.

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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Zu Behandlungsoptionen konkret für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren ist kaum Evidenz vorhanden. Aus den vorliegenden Leitlinien zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms gehen keine diesbezüglichen Empfehlungen hervor.

Aus der Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie liegt eine schriftliche Äußerung der Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor. Demnach gibt es keinen eigenen Standard für Kinder und Jugendliche. Die Therapie dieser wenigen Patientinnen und Patienten orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen. Diesbezüglich werden in der schriftlichen Äußerung verschiedene systemische Behandlungsoptionen in Abhängigkeit vom BRAF V600-Mutationstatus genannt, die sich an den Therapieempfehlungen für Erwachsene orientieren. Im Wesentlichen umfassen die systemischen Behandlungsoptionen PD-1-Antikörper ± Ipilimumab oder eine BRAF-/MEK-Kombinationstherapie.

Hinsichtlich der Therapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom ohne BRAF-V600-Mutation geht aus den vorliegenden Leitlinien eine deutliche Empfehlung für eine Therapie mit einem PD-1-Antikörper hervor.

Diese Empfehlungen stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Nutzenbewertungen zu den PD-1-Antikörper-Monotherapien in der Therapie von Erwachsenen: Für Nivolumab wurde für nicht-vorbehandelte Erwachsene mit BRAF-V600-Wildtyp Tumor im Vergleich zu Dacarbazin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss des G-BA vom 7. Januar 2016). Ebenso wurde in der Nutzenbewertung zu Pembrolizumab für nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Wildtyp Tumor im Vergleich zu Ipilimumab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss des G-BA vom 4. Februar 2016).

Die Monotherapie mit Ipilimumab hat bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen aufgrund der Unterlegenheit gegenüber PD-1-Antikörpern an Stellenwert verloren und wird in der deutschen S3-Leitlinie nicht mehr empfohlen. Ipilimumab als Monotherapie ist seit Januar 2018 zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom zugelassen. Da auch die medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften eine Ipilimumab-Monotherapie nicht empfehlen, wird vom G-BA, trotz der vorhandenen Zulassung von Ipilimumab für Jugendliche, diese Therapieoption nicht als ein geeigneter Komparator erachtet. Demgemäß wird Ipilimumab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Gemäß Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften kommt für die Patientinnen und Patienten auch die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab in Frage. In der Nutzenbewertung zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde allerdings im Vergleich zu Nivolumab (als Monotherapie) für nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Wildyp-Tumor ein geringerer Nutzen festgestellt (Beschluss vom 20. Dezember 2018). Vor diesem Hintergrund wird es vom G-BA nicht als sachgerecht erachtet, die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab in Relation zu den Monotherapien mit Nivolumab bzw. Pembrolizumab als einen geeigneten Komparator im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe zu bestimmen.

Für Patientinnen und Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation steht zudem eine spezifische Behandlung mit BRAF- bzw. MEK-Inhibitoren zur Verfügung, die bei Vorliegen dieses Biomarkers einhellig empfohlen wird. Gemäß Zulassung kommen die Kombinationen Dabrafenib und Trametinib, Cobimetinib und Vemurafenib sowie Encorafenib und Binimetinib in Betracht.

In den Nutzenbewertungen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib und Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib wurde jeweils für nicht-vorbehandelte BRAF-V600-mutierte Patientinnen und Patienten gegenüber einer Vemurafenib-Monotherapie ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschlüsse vom 17. März 2016 und 2. Juni 2016). Im Ergebnis der Nutzenbewertung zu Encorafenib in Kombination mit Binimetinib, welche auf einem adjustierten, indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib über den Brückenkomparator Vemurafenib basierte, war ein Zusatznutzen für diese Patientenpopulation nicht belegt (Beschluss vom 22. März 2019). Aufgrund der deutlichen Empfehlungen in den Leitlinien und der

schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften wird es dennoch als sachgerecht erachtet, Encorafenib in Kombination mit Binimetinib ebenfalls als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie neben Dabrafenib in Kombination mit Trametinib und Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib für Patientinnen und Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation zu bestimmen. Aufgrund der Überlegenheit der Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitoren hat die Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor an Stellenwert verloren, weshalb diese nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.

Die Empfehlungen der Leitlinien und die Ausführungen der Fachgesellschaften für Erwachsene hinsichtlich der Behandlung mit PD-1-Antikörpern gelten neben den Patientinnen und Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp-Tumor auch für Patientinnen und Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation. In Bezug auf die Nutzenbewertungen der PD-1-Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab ist anzumerken, dass für nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen, sodass konkret für diese Patientengruppe, im Unterschied zu Patienten mit BRAF-V600-Wildtyp, kein Zusatznutzen festgestellt wurde. Vor dem Hintergrund der eindeutigen Empfehlungen der Leitlinien und Fachgesellschaften, welche die PD-1-Antikörper gleichrangig zu den Kombinationen aus BRAF- und MEK-Inhibitoren nennen, wird es jedoch als sachgerecht erachtet, für die Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation neben den Kombinationstherapien bestehend aus BRAF- und MEK-Inhibitoren auch Pembrolizumab sowie Nivolumab als gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen. In der S3-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass keine Daten zur besten sequentiellen Therapie von BRAF/MEK-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren vorliegen.

In der Gesamtschau werden zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus den entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V bei Erwachsenen vom G-BA für eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet:

- Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation)
- Dabrafenib + Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation)
- Encorafenib + Binimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation)
- Nivolumab

Die 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 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.

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:

Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom konnte der pharmazeutische Unternehmer keine randomisierte kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren.

Vor diesem Hintergrund hat der pharmazeutische Unternehmer zum Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen die Studie KEYNOTE 051 identifiziert.

Die Studie KEYNOTE 051 ist eine offene, noch laufende, nicht-randomisierte, multizentrische 1-armige Phase I/II-Studie, in der Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 Monaten bis < 18 Jahren mit verschiedenen onkologischen Erkrankungen eingeschlossen sind. Es wurden insgesamt 161 Patientinnen und Patienten über alle Kohorten hinweg bis zum im Dossier ausgewerteten und für die Zulassung maßgeblichen Datenschnitt vom 10.01.2020 in die Studie eingeschlossen. Davon sind 9 Patientinnen und Patienten an einem fortgeschrittenen Melanom erkrankt, wobei 5 Patientinnen und Patienten der hier betrachteten Altersgruppe ab 12 Jahren angehören.

Die Kinder und Jugendlichen wurden mit 2 mg / kg Körpergewicht (KG) (maximal 200 mg) Pembrolizumab in einem Zyklus von drei Wochen behandelt. Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zu 24 Monate oder bis zur bestätigten Krankheitsprogression durch Prüffärztin oder Prüfarzt oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität.

Für die 5 Patientinnen und Patienten wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse für die Endpunkte Therapieansprechen und unerwünschte Ereignisse in deskriptiver Form vorgelegt. Der pharmazeutischen Unternehmer beschreibt, dass aufgrund dieser wenigen Patientinnen und Patienten eine Aussage hinsichtlich der Wirksamkeit von Pembrolizumab nicht möglich sei.

Diese vorgelegten deskriptiven Daten aus der Studie KEYNOTE 051 sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren

mit fortgeschrittenem Melanom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Hinsichtlich eines Evidenztransfers von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass dieser aufgrund der Anforderung der Nutzenbewertung, einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dazulegen, nicht sachgerecht durchführbar sei, da für Pembrolizumab keine Studie mit erwachsenen Patientinnen und Patienten im Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bekannt sei.

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 als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren angezeigt“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt, die eine Behandlung mit spezifischen BRAF- bzw. MEK-Inhibitoren bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation oder eine Behandlung mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab sein kann.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden einzelne Daten aus der Studie KEYNOTE 051 vorgelegt, in der Kinder und Jugendliche mit verschiedenen onkologischen Erkrankungen mit Pembrolizumab behandelt werden. Davon sind 9 Patientinnen und Patienten an einem fortgeschrittenen Melanom erkrankt, wobei 5 der hier betrachteten Altersgruppe ab 12 Jahren angehören. Für diese 5 Patientinnen und Patienten wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Ergebnisse zum Therapieansprechen und zu unerwünschten Ereignissen in deskriptiver Form vorgelegt. Für den Nachweis eines Zusatznutzens sind diese Daten nicht geeignet.

Für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren liegt laut pharmazeutischem Unternehmer keine geeignete Studie zu Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Insgesamt liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

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

Zur Abschätzung der möglichen Patientenzahl führte der pharmazeutische Unternehmer eigene Berechnungen auf Basis der Inzidenzraten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) und der Bevölkerungsvorausberechnung laut Statistischem Bundesamt durch. Auf dieser Grundlage gab der pharmazeutische Unternehmer eine Anzahl von ein bis vier Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an. Die Angaben des pharmazeutischen

Unternehmers sind aufgrund der eingeschränkten Datenlage zu Fallzahlen von fortgeschrittenen Melanomen bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit Unsicherheit behaftet, da sich die meisten der verwendeten Quellen auf Erwachsene beziehen. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen, weil die prognostizierte Fallzahl für die Kinder und Jugendlichen 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/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:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich 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.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ²	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.

Die Dosierung von Pembrolizumab 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 17-Jährige entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen³.

² Die Arzneistoffkombinationen Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Dabrafenib + Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Encorafenib + Binimetinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation) und der Wirkstoff Nivolumab stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Alle Arzneimitteltherapien, die einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung nach ärztlicher Maßgabe darstellen, sind im vorliegenden Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.

³ 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=

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 KG = 94,2 mg -	94,2 mg -	1 x 100 mg -	17,4	17,4 x 100 mg -
	2 mg / kg = 134 mg	134 mg	2 x 100 mg		34,8 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ²	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					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ²	Keine Angabe				
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Tabax: 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 seiner Sitzung am 12. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie 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.

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 2022	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