

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:

Mammakarzinom, triple-negativ, hohes Rezidivrisiko,
neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder
Kombination mit Chemotherapie)

Vom 15. Dezember 2022

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	6
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	16
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung.....	17
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	18
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19
2.4	Therapiekosten.....	19
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können	26
3.	Bürokratiekostenermittlung	27
4.	Verfahrensablauf.....	27

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. Februar 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 19. Mai 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 16. Juni 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 in Kombination mit Chemotherapie zur

neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

Keytruda ist in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.12.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, triple-negativem Mammakarzinom oder triple-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation

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. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind für die neoadjuvante Behandlung neben Pembrolizumab die Wirkstoffe Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron und Vincristin zugelassen. Für die adjuvante Behandlung sind neben Pembrolizumab die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Fluorouracil, Methotrexat, Paclitaxel, Vincristin und Olaparib zugelassen.
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt als nicht-medikamentöse Behandlung eine Strahlentherapie in Betracht.
- zu 3. Für das geplante Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) – Methoden, welche von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen sind; in Kraft getreten am 20. März 2019:

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

Es liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.

- 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. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannten Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie kann eine Chemotherapie, sofern indiziert, vor der Operation (neoadjuvant) oder nach dieser (adjuvant) durchgeführt werden. Dabei wird die neoadjuvante Behandlung bevorzugt empfohlen, sofern die gleiche systemische Chemotherapie sowohl adjuvant wie neoadjuvant in Betracht gezogen wird. Zur neoadjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms werden gemäß aktuellen Leitlinien grundsätzlich dieselben Chemotherapiekombinationen wie zur adjuvanten Behandlung empfohlen.

Zur adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms ist dies standardmäßig eine Taxan- und Anthrazyklin-basierte Chemotherapie. Diese kann sowohl sequentiell als auch kombiniert erfolgen. In Meta-Analysen wurde gezeigt, dass die Zugabe einer Taxan-basierten Chemotherapie zu einer Standard-Anthrasyklin-basierten Behandlung das Gesamtüberleben (overall survival, OS) sowie das krankheitsfreie Überleben (disease free survival, DFS) verbessert. Bei Anthrazyklin-haltigen Chemotherapieprotokollen sollen kardiale Risiken in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.

Die Wirkstoffe Paclitaxel und Cyclophosphamid sind zwar für die adjuvante Therapie, jedoch nicht explizit für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen sind, werden jedoch in Leitlinien auch für die neoadjuvante Therapie empfohlen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und von den Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten medikamentösen Therapien.

Vor diesem Hintergrund wird vom G-BA für die neoadjuvante Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt, für die ein sequentielles oder kombiniertes Chemotherapieschema, welches ein Taxan und ein Anthrazyklin enthält, als ein geeigneter Komparator bestimmt wird.

Des Weiteren wird in den Leitlinien eine Dosierung für Paclitaxel von wöchentlich 80 mg/m² empfohlen, welche jedoch von den Angaben in der Fachinformation zu Paclitaxel abweicht (dreiwöchentliche Anwendung von 175 mg/m²).

Der Wirkstoff Carboplatin ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder für die adjuvante noch für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen. Zudem liegt keine höherwertige Evidenz für die Behandlung mit Carboplatin im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

Bei dem Wirkstoff Olaparib aus der Wirkstoffklasse der PARP-Inhibitoren handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden. Bei dem Wirkstoff Olaparib handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 02.08.2022). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Olaparib für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Sofern die Taxan- und Anthrazyklin-basierte Chemotherapie bereits in der neoadjuvanten Therapiesituation erfolgt ist, besteht nach den Leitlinien keine Empfehlung für eine weitergehende, regelhafte antineoplastische Therapie in der postoperativen, adjuvanten Therapiesituation. Daher wird das beobachtende Abwarten als Vergleichstherapie für die adjuvante Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

- a) Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab Monotherapie (adjuvant) zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, triple-negativem Mammakarzinom oder triple-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, liegt Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

- b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Für Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie außer Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie außer Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, triple-negativem Mammakarzinom oder triple-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 522 vorgelegt, in der Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation Placebo zur adjuvanten Behandlung verglichen wird.

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem, nicht metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) mit hohem Rezidivrisiko, die keine vorherige Behandlung in diesem TNBC-Stadium erhalten hatten. Insgesamt wurden 1174 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) (N = 784) oder zu einer Behandlung mit Placebo + Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) (N = 390) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Carboplatin-Therapieschema (alle 3 Wochen vs. einmal wöchentlich).

Bedingt durch die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden nur die Wirkstoffe Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid als neoadjuvante Chemotherapie im Kontroll- als auch im Interventionsarm betrachtet. Für den Interventionsarm liegen daher keine Daten für die Kombination von Pembrolizumab mit weiteren Chemotherapie-Kombinationspartnern vor.

Die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von der adjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie im Interventionsarm entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Die neoadjuvante Behandlung mit der Chemotherapie erfolgte in beiden Studienarmen zunächst in 4 Zyklen à 3 Wochen mit Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von weiteren 4 Zyklen à 3 Wochen mit Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid.

Während für den Interventionsarm der Studie KEYNOTE 522 aufgrund der Zulassung von Pembrolizumab davon auszugehen ist, dass die in der neoadjuvanten Phase in diesem Arm eingesetzte Therapie aus Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie insgesamt zugelassen ist, trifft dies für den Kontrollarm allerdings nicht zu. Das im Kontrollarm eingesetzte Chemotherapieschema enthielt Carboplatin, das in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen ist. Zudem wurden weitere Wirkstoffe in der Chemotherapie eingesetzt, die für die neoadjuvante Behandlung nicht explizit zugelassen sind.

Die derzeit noch laufende Studie KEYNOTE 522 wird an 177 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt. Ko-primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 522 sind die pathologische Komplettremission (pCR) und das ereignisfreie Überleben (EFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse

Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen insgesamt 5 präspezifizierte Datenschnitte vor. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier Ergebnisse zum 4. Datenschnitt vom 23.03.2021 vorgelegt. Aus einem separaten Dokument, das der pharmazeutische Unternehmer als Hinweis für den Studienbericht des 4. Datenschnitts übermittelt hat, geht hervor, dass die Nullhypothese für das ereignisfreie Überleben (EFS) bereits mit dem 4. Datenschnitt abgelehnt werden konnte und daher zum 5. Datenschnitt – anders als ursprünglich geplant – das primäre Ziel die Auswertung des Gesamtüberlebens war.

Zum 5. Datenschnitt vom 23.03.2022 hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier jedoch keine Auswertungen vorgelegt. Als Begründung führt er an, dass die Signifikanzschwelle für das Gesamtüberleben nicht unterschritten wurde. Laut des separaten Hinweisdokuments zum Studienbericht hat ein externes Data Monitoring Committee (eDMC) die Ergebnisse des 5. Datenschnitts zur Wirksamkeit und Sicherheit am 23.05.2022 begutachtet. Das eDMC habe empfohlen, die Studie verblindet weiterzuführen bis die Nullhypothese für das Gesamtüberleben abgelehnt werden könne.

Vom IQWiG wurde der Verzicht auf die Darstellung der Ergebnisse des 5. Datenschnitts als nicht sachgerecht beurteilt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer hierfür angeführte Begründung einer nicht erreichten Signifikanzschwelle für den Endpunkt Gesamtüberleben im 5. Datenschnitt sei nicht stichhaltig. Auch der im Hinweisdokument der zum Studienbericht genannte Punkt, die Studie verblindet weiterzuführen, sei nicht verständlich, da es bereits veröffentlichte Auswertungen für alle Endpunkte, also auch zum Gesamtüberleben, für den vorherigen 4. Datenschnitt gibt.

Grundsätzlich sind gemäß Dossiervorlage für alle der für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte durchzuführen und vorzulegen. Laut IQWiG liegen solche Auswertungen zum 5. Datenschnitt gemäß den Angaben in dem separaten Hinweisdokument bereits vor. Daraus resultierend hat das IQWiG das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers als inhaltlich unvollständig bewertet, jedoch dennoch zur Nutzenbewertung die Ergebnisse des 4. Datenschnittes herangezogen, da in der vorliegenden Datensituation nicht angenommen wird, dass sich im 5. Datenschnitt relevant unterschiedliche Ergebnisse ergeben.

Vom G-BA wird das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers kritisch gesehen. Da jedoch laut IQWiG für den 5. Datenschnitt gegenüber dem 4. Datenschnitt insgesamt keine relevant unterschiedlichen Ergebnisse erwartet werden und in Bezug auf das Gesamtüberleben davon ausgegangen werden kann, dass die Signifikanzschwelle nicht unterschritten worden ist, werden dennoch die Ergebnisse des 4. Datenschnitts vom 23.03.2021 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Limitation der Studie KEYNOTE 522

Die vorliegende Zulassung basiert auf der neoadjuvanten Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit einer Chemotherapie. Die Chemotherapie wird hierbei nicht näher präzisiert und das zugelassene Anwendungsgebiet schränkt auch nicht auf die in der Studie KEYNOTE 522 eingesetzten Chemotherapeutika Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid ein.²

² Keytruda - European Public Assessment Report (EPAR) - EMEA/H/C/003820/II/0110; https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung die pivotale Studie KEYNOTE 522 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und einer Monotherapie mit Pembrolizumab (adjuvant) untersucht wird. Weitere Chemotherapie-Kombinationspartner werden in der Studie nicht untersucht.

Hinsichtlich der Möglichkeit der Kombination mit einer anderen Chemotherapie, als die in der Studie KEYNOTE 522 angewendete, führt die EMA im EPAR aus, dass es sich bei einem Anthrazyklin-basierten Regime gefolgt von einem Taxan-basierten Regime um die bevorzugte Therapie im Anwendungsgebiet handelt und der Einsatz von Carboplatin eine Behandlungsoption zur Behandlung des triple-negativen Mammakarzinoms sei. Mögliche weitere Chemotherapie-Kombinationspartner konkret für die Behandlung mit Pembrolizumab werden im EPAR jedoch nicht benannt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den klinischen Stellungnehmern ebenfalls dargelegt, dass es sich bei der in der Studie verwendeten Chemotherapiekombination um einen Behandlungsstandard im Anwendungsgebiet handelt. Hinsichtlich weiterer möglicher Chemotherapie-Kombinationspartner wurden keine weiteren Wirkstoffe benannt.

Somit wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung allein für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) Daten vorgelegt. Die Formulierung des Anwendungsgebiets schließt jedoch nicht aus, dass Pembrolizumab in Kombination weiteren Chemotherapieoptionen angewendet werden kann. Neben dem vom pharmazeutischen Unternehmer in der Studie angewendeten Anthrazyklin- und Taxan-basierten Chemotherapieregime werden in den Leitlinien weitere Anthrazyklin- und/oder Taxan-basierte Chemotherapieregimes empfohlen.

Im Unterschied zur Fragestellung der Zulassung, bei der das Nutzen-Risiko-Verhältnis bewertet wird, ist für die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beurteilen, inwieweit in Bezug auf die vorliegenden patientenrelevanten therapeutischen Effekte eine Extrapolation auf weitere Chemotherapie-Kombinationspartner vorgenommen werden könnte.

Als Chemotherapie können auch Variationen im Behandlungsregime in Bezug auf die Chemotherapie in Betracht kommen. Hinsichtlich der Wirkung in Kombination mit Pembrolizumab bzw. mit Wirkstoffen aus der Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde bislang nur eine bestimmte Auswahl an Chemotherapie-Kombinationspartner in Phase 3-Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet untersucht (Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid).

Aus dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren liegen keine entsprechend aussagekräftigen Daten und auch keine Erkenntnisse nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Kenntnisse vor, die mit hinreichender Sicherheit annehmen lassen könnten, dass die vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten therapeutischen Effekte auf weitere Chemotherapie-Kombinationspartner übertragbar seien.

Dies führt in der vorliegenden Bewertung des G-BA im Ergebnis zu entsprechend unterschiedlichen Aussagen zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zum einen für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant), und zum anderen für Pembrolizumab in

Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der Wirkstoff Carboplatin ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder für die adjuvante noch für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen. Von der European Medicines Agency (EMA) sowie in den Leitlinien wird der Einsatz von Carboplatin kontrovers diskutiert, da sich bei der Carboplatin-Gabe zwar eine erhöhte Rate an pathologischen Remissionen (pCR) zeige, allerdings ohne eine konsistente Verbesserung des Gesamtüberlebens und zudem auf Kosten einer schlechteren hämatologischen Toxizität.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten dargelegt, dass der Einsatz von Carboplatin aus klinischer Sicht für die Patientinnen und Patientinnen einen deutlichen Mehrwert habe und den Therapiestandard, insbesondere in der kurativen Situation der jüngeren Hochrisikogruppe, darstelle.

Der Wirkstoff Paclitaxel ist lediglich für die adjuvante Therapiesituation zugelassen. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten bei der Dosierung und der Frequenz der Gabe von Paclitaxel: Die in der Studie eingesetzte Dosierung von 80 mg/m² KOF bei wöchentlicher Gabe weicht von der in der Fachinformation abgebildeten Dosierung von 175 mg/m² Körperoberfläche (KOF) alle 3 Wochen ab.

Hinsichtlich der Gabe von Paclitaxel in der neoadjuvanten Therapiesituation wird in den Leitlinien empfohlen, dass – sofern eine postoperative, adjuvante Therapie indiziert ist – diese bevorzugt neoadjuvant eingesetzt werden sollte. Bezüglich der eingesetzten Dosierung gibt es in den Leitlinien keine einheitlichen Empfehlungen.

Die klinischen Experten haben diesbezüglich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens dargelegt, dass die wöchentliche Gabe bei geringerer Dosierung den aktuellen Behandlungsstandard darstellt, da die Effektivität etwas höher sei als bei einer Gabe auf dreiwöchentlicher Basis.

Insgesamt verweisen die klinischen Stellungnehmer darauf, dass die in der Studie angewendete Chemotherapiekombination einen Therapiestandard im Anwendungsgebiet darstellt.

Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender, relevanter Unsicherheiten rechtfertigt, Carboplatin und Paclitaxel als hinreichend geeignete Komparatoren für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerFO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.

Soweit die in dieser Studie als Komparatoren eingesetzten Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden sind, können daraus keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden

Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- a) Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie KEYNOTE 522 definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts waren 80 Patienten (10,2 %) im Interventionsarm und 55 Patienten (14,1 %) im Vergleichsarm verstorben.

Morbidität

Rezidive (Rezidivrate und ereignisfreies Überleben)

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Rezidive sowohl mit dem Endpunkt Rezidivrate als auch mit dem Endpunkt ereignisfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:

- lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert
- lokale Progression, die eine Operation verhindert
- positiver Resektionsrand bei der letzten Operation
- Lokalrezidiv
- Fernrezidiv
- Fernmetastasen
- zweiter primärer Tumor
- Tod unabhängig von der Ursache

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.

Sowohl in der Rezidivrate als auch für das ereignisfreie Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Betrachtung beider Endpunkte wird insgesamt ein relevanter Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin

gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) festgestellt.

Pathologische Komplettremission (pCR)

Der Endpunkt pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) ist einer der beiden co-primären Endpunkte in der Studie KEYNOTE 522 und wurde in der Studie definiert als der Anteil der Patienten, bei denen keine invasiven Tumorzellen im Resektat aus der Brust und den regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden.

Für den Endpunkt pathologische Komplettremission zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aus der S3-Leitlinie sowie aus den Stellungnahmen der klinischen Experten geht zwar hervor, dass im Falle einer pathologischen Komplettremission von einer sehr günstigen Langzeitprognose ausgegangen werden kann, jedoch gibt es bisher keine belastbaren Daten auf Studienebene, die zeigen, dass Unterschiede bezüglich der pCR-Rate zwischen den Studienarmen auch Unterschiede hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens bzw. des Gesamtüberlebens zuverlässig vorhersagen. Insgesamt stellt die pCR derzeit keinen validen Surrogatendpunkt für patientenrelevante Endpunkte dar. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier auch keine Nachweise für eine Validierung des Surrogatendpunkts vorgelegt.

Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt.

Brusterhaltende Operation (BCS)

Der Endpunkt Brusterhaltende Operation (BCS) ist in der Studie KEYNOTE 522 definiert als Rate derjenigen Patienten, die brusterhaltend operiert werden konnten.

Für den Endpunkt Brusterhaltende Operation zeigt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Symptomatik und Gesundheitszustand

In der Studie KEYNOTE 522 wurde der Endpunkt Symptomatik mittels des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 erhoben. Der Gesundheitszustand wurde in der Studie KEYNOTE 522 mittels der EQ-5D Visuellen Analogskala (VAS) erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier jeweils separate Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) für die neoadjuvante und die adjuvante Behandlungsphase vor und stellte die Ergebnisse der Veränderung zu Baseline der jeweiligen Behandlungsphase sowie die Mittelwertsdifferenzen zwischen den Studienarmen dar. Zusätzlich wurden für jede Skala die Werte für bestimmte Zeitpunkte im Studienverlauf deskriptiv berichtet. Auswertungen über den gesamten Studienverlauf hatte der pharmazeutische Unternehmer nicht vorgelegt. Die getrennte Auswertung der neoadjuvanten und der adjuvanten Behandlungsphase ist jedoch nicht sachgerecht, da nur ein stark reduzierter, zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlicher Anteil an Patientinnen und Patienten der ITT-Population in die Auswertung der adjuvanten Behandlungsphase einging. Dieser Anteil stellt eine durch die neoadjuvante Behandlung selektierte Teilpopulation dar, sodass nicht mehr von einem randomisierten Vergleich ausgegangen werden kann. Eine alleinige Betrachtung der neoadjuvanten Behandlungsphase wird für die Ableitung des

Zusatznutzens nicht als sinnvoll erachtet, da keine Aussage über den gesamten zugelassenen Behandlungszeitraum möglich ist.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) über den Studienverlauf über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522 vorgelegt.

Die vorgelegten Analysen umfassen den Vergleich von Beginn der neoadjuvanten Behandlungsphase bis Woche 24 der adjuvanten Behandlungsphase. Daher können aus den vorgelegten Daten lediglich Aussagen über ca. 1 Jahr Behandlungsdauer und nicht über den gesamten Studienverlauf bis 2 Jahre nach Randomisierung getroffen werden.

Die vorgelegten Daten sind aus Sicht des IQWiG nicht interpretierbar. Grund hierfür sind die insgesamt stark sinkenden Rücklaufquoten der Fragebogen im Beobachtungsverlauf (zu Woche 24 der adjuvanten Behandlungsphase lediglich ca. 57 % im Interventionsarm bzw. 64 % im Kontrollarm). Insbesondere das Absinken der Rücklaufquoten zwischen der letzten Visite unter neoadjuvanter Behandlung (ca. 79 % im Interventionsarm bzw. 81 % im Kontrollarm) und der ersten Visite unter adjuvanter Behandlung (ca. 64 % im Interventionsarm bzw. 74 % im Kontrollarm) ist von besonderer Relevanz.

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen somit insgesamt keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven vor. Hinsichtlich dem Endpunkt Brusterhaltende Operation (BCS) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier – wie oben für den Endpunkt Symptomatik dargelegt – jeweils separate Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) für die neoadjuvante und die adjuvante Behandlungsphase vor und stellte die Ergebnisse der Veränderung zu Baseline der jeweiligen Behandlungsphase sowie die Mittelwertsdifferenzen zwischen den Studienarmen dar. Zusätzlich wurden für jede Skala die Werte für bestimmte Zeitpunkte im Studienverlauf deskriptiv berichtet. Auswertungen über den gesamten Studienverlauf hatte der pharmazeutische Unternehmer nicht vorgelegt. Eine getrennte Auswertung der neoadjuvanten und der adjuvanten Behandlungsphase ist jedoch – wie oben beschrieben – nicht sachgerecht.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) über den Studienverlauf über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522 vorgelegt.

Die vorgelegten Analysen umfassen – wie oben für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand dargelegt – den Vergleich von Beginn der neoadjuvanten Behandlungsphase bis Woche 24 der adjuvanten Behandlungsphase. Daher können aus den

vorgelegten Daten lediglich Aussagen über ca. 1 Jahr Behandlungsdauer und nicht über den gesamten Studienverlauf bis 2 Jahre nach Randomisierung getroffen werden.

Die hier vorgelegten Daten sind aus Sicht des IQWiG aus denselben Gründen wie oben für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand dargelegt nicht interpretierbar.

Für den Endpunkt Lebensqualität liegen somit insgesamt keine bewertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie KEYNOTE 522 trat im Interventionsarm bei 99,2 % und im Vergleichsarm bei 100 % der prämenopausalen Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UE) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Für spezifischen UE immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs), Endokrine Erkrankungen (schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE insgesamt ein Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, triple-negativen Mammakarzinoms oder des triple-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko liegen Ergebnisse aus der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 522 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich in der Betrachtung der Rezidive, operationalisiert über die Rezidivrate und das ereignisfreie Überleben, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant).

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor.

Für die Kategorie Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) und im Detail auch bei den spezifischen UE.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem relevanten Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.

Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der Vorteil für den Endpunkte Rezidive gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt und insgesamt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt. Für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) wird im Vergleich zu einer Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und beobachtendem Abwarten (adjuvant) in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen, triple-negativen Mammakarzinoms oder triple-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko somit ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Bei der zugrundeliegenden Studie KEYNOTE 522 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential für die Studie KEYNOTE 522 wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse dennoch übergreifend herabgesetzt. Dies ergibt sich daraus, dass eine Platin-basierte Chemotherapie aufgrund der höheren hämatologischen Toxizität nicht für alle Patientinnen und Patienten eine geeignete Behandlung darstellt. Zudem sind Arzneimittel mit einem Platin-Wirkstoff, wie der in der Studie KEYNOTE 522 in Kombination mit Pembrolizumab angewandte Wirkstoff Carboplatin, weder für die adjuvante noch für die neoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms zugelassen. Gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Pembrolizumab wären auch weitere Chemotherapiekombinationen – darunter auch Platin-freie Chemotherapiekombinationen – möglich.

Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.

- b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die vorliegenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf dem 4. Datenschnitt vom 23.03.2021 der KEYNOTE 522. Weitere Interimsanalysen waren etwa 5 Jahre nach der Randomisierung der ersten Patientin oder dem ersten Patienten, sowie ein Jahr nach dem 5. Datenschnitt und ein Jahr nach dem 6. Datenschnitt geplant. Die finale Analyse zum ereignisfreien Überleben ist nach 327 Ereignissen, es sei denn, die Studie wird vorzeitig abgebrochen, geplant. Die Interimsanalysen sowie die finale Analyse waren ursprünglich als Auswertungen des Endpunktes ereignisfreien Überleben geplant. Jedoch geht aus den Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers hervor, dass nach dem 4. Datenschnitt keine weitere konfirmatorische Testung auf das ereignisfreie Überleben, sondern eine konfirmatorische Testung des Gesamtüberlebens erfolgt, da mit dem 4. Datenschnitt die Nullhypothese für das ereignisfreie Überleben abgelehnt werden konnte.

Da weitere klinische Daten aus der Studie KEYNOTE 522 erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie KEYNOTE 522 zum 7. Datenschnitt geplant zum 23. März 2024 vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Oktober 2024 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Pembrolizumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Pembrolizumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Pembrolizumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab + Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Keytruda ist in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt.

Da der Bewertung allein Daten aus der Studie KEYNOTE 522 für Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab + Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) vorliegen, jedoch nicht in Kombination mit einer anderen Chemotherapie, werden diesbezüglich getrennte Aussagen zum Zusatznutzen vorgenommen:

- a) Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab + Doxorubicin/Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)
- b) Pembrolizumab + andere Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab + andere Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Bewertung des Zusatznutzens für a)

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Betrachtung der Rezidive, operationalisiert über die Rezidivrate und das ereignisfreie Überleben, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patientinnen und Patienten, welche im Interventionsarm behandelt wurden.

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor.

Für die Kategorie Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor.

Dem relevanten Vorteil bei den Rezidiven stehen in der Kategorie Nebenwirkungen Nachteile der Interventionsbehandlung insbesondere bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE gegenüber, die jedoch die Vorteile bei den Rezidiven vor dem Hintergrund der essentiellen Bedeutung der Vermeidung von Rezidiven in der kurativen Therapiesituation nicht grundsätzlich infrage stellen.

Die Aussagesicherheit wird insgesamt als Anhaltspunkt eingestuft. Dies ergibt sich daraus, dass eine platin-basierte Chemotherapie nicht für alle Patientinnen und Patienten eine geeignete Behandlung darstellt. Zudem sind Arzneimittel mit einem Platin-Wirkstoff für die vorliegende Therapiesituation nicht zugelassen. Gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet wären auch weitere Chemotherapiekombinationen möglich.

In der Gesamtschau wird daher ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab + Doxorubicin/Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) festgestellt.

Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 01.10.2024 befristet, da weitere klinische Daten aus der Studie KEYNOTE 522 erwartet werden.

Bewertung des Zusatznutzens für b)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 01.10.2024 befristet.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet. So bestehen unter anderem Unsicherheiten aufgrund der unklaren Anzahl unberücksichtigter Patientinnen und Patienten mit neu auftretendem Lokalrezidiv und bei den Anteilswerten für das lokal fortgeschrittene oder frühe Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko sowie bei dem Anteilswert für das triple-negative Mammakarzinom, der sich gegebenenfalls auf die Patientinnen außerhalb des Anwendungsgebiets beziehen kann.

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: 1. Juli 2022):

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 Mammakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe 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: 15. November 2022).

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

Das dargestellte Therapieschema entspricht dem in der Zulassungsstudie des betrachteten Anwendungsgebietes verwendeten Schema. Die entsprechenden Dosierungsangaben wurden Modul 3 des Nutzenbewertungsdossiers und der Fachinformation, Abschnitt 5.1, des pharmazeutischen Unternehmers entnommen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 68,7 kg)³. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,76 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017), www.gbe-bund.de

Für die Berechnung der AUC-Dosierungsangaben von Carboplatin wurden zusätzlich das mittlere Alter von Frauen in Deutschland von 44,5 Jahren⁴, ein Geschlechterfaktor von Frauen von 0,85⁵ und eine mittlere Serumkreatininkonzentration von 0,75 mg / dl⁶ zugrunde gelegt.

Chemotherapie-Komponente in der Kombination mit Pembrolizumab

Die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie schränkt bezüglich der Chemotherapie-Komponente nicht ein. Diesbezüglich erläuternde Ausführungen sind in dem Bewertungsbericht (EPAR) der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) dargelegt.⁷

Somit kann eine Vielzahl an unterschiedlichen Chemotherapien und Behandlungsregimen in Bezug auf die Chemotherapie-Komponente in Betracht kommen. Daher werden die Therapiekosten für „Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als der in der Zulassungsstudie genannten“ als nicht bestimmbar angegeben.

Behandlungsdauer:

Neoadjuvante Therapie:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a)				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	8,0	1	8,0
	oder			
	1 x alle 42 Tage	4,0	1	4,0
in Kombination mit				
Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid				
Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	3,0	12,0
Carboplatin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1,0 oder 3,0	4,0 oder 12,0

⁴ Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2022, <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>

⁵ Carboplatin AUC Calculator, <https://www.thecalculator.co/health/Carboplatin-AUC-Calculator-631.html>

⁶ DocCheck Medical Services GmbH. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin. 2022, <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin#>

⁷ Keytruda - European Public Assessment Report (EPAR) - https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Doxorubicin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1,0	4,0
Cyclophosphamid	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1,0	4,0
oder				
Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid				
Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	3,0	12,0
Carboplatin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1,0 oder 3,0	4,0 oder 12,0
Epirubicin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1,0	4,0
Cyclophosphamid	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1,0	4,0
Patientenpopulation b)				
eine andere als die in der Zulassungsstudie genannte Chemotherapie				
andere Chemotherapie	nicht bestimmbar			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulationen a) + b)				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ⁸	keine Angabe			

Adjuvante Therapie:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

⁸ Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der neoadjuvanten Phase ein sequenzielles oder kombiniertes Chemotherapieschema, welches ein Taxan und ein Anthrazyklin enthält, einen geeigneten Komparator dar. Taxane sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Patientenpopulationen a) + b)				
1. Behandlungsjahr				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	9,0	1	9,0
	oder			
	1 x alle 42 Tage	5,0	1	5,0
Folgejahre				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x alle 42 Tage	8,7	1	8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulationen a) + b)				
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Neoadjuvante Therapie:

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					
Patientenpopulation a)					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
in Kombination mit					
Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid					
Paclitaxel	80 mg/m ² = 140,8 mg	140,8 mg	1 x 150 mg	12,0	12,0 x 150 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Carboplatin	AUC 5 = 641,4 mg oder AUC 1,5 = 192,4 mg	641,4 mg oder 192,4 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg oder 1 x 150 mg + 1 x 50 mg	4,0 oder 12,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 50 mg oder 12,0 x 150 mg + 12,0 x 50 mg
Doxorubicin	60 mg/m ² = 105,6 mg	105,6 mg	2 x 50 mg + 1 x 10 mg	4,0	8,0 x 50 mg + 4,0 x 10 mg
Cyclophos- phamid	600 mg/m ² = 1 056 mg	1056 mg	1 x 1000 mg + 1 x 200 mg	4	4,0 x 1000 mg + 4,0 x 200 mg
oder					
Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid					
Paclitaxel	80 mg/m ² = 140,8 mg	140,8 mg	1 x 150 mg	12,0	12,0 x 150 mg
Carboplatin	AUC 5 = 641,4 mg oder AUC 1,5 = 192,4 mg	641,4 mg oder 192,4 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg oder 1 x 150 mg + 1 x 50 mg	4,0 oder 12,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 50 mg oder 12,0 x 150 mg + 12,0 x 50 mg
Epirubicin	90 mg/m ² = 158,4 mg	158,4 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	4,0	4,0 x 100 mg + 4,0 x 50 mg + 4,0 x 10 mg
Cyclophos- phamid	600 mg/m ² = 1 056 mg	1056 mg	1 x 1000 mg + 1 x 200 mg	4	4,0 x 1000 mg + 4,0 x 200 mg
Patientenpopulation b)					
eine andere als die in der Zulassungsstudie genannte Chemotherapie					
andere Chemotherapie	nicht bestimmbar				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulationen a) + b)					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ⁸	keine Angabe				

Adjuvante Therapie:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulationen a) + b)					
1. Behandlungsjahr					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	9,0	18 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	5,0	20 x 100 mg
Folgejahre					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulationen a) + b)					
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apothekenab- gabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3 035,99 €	1,77 €	170,10 €	2 864,12 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,63 €	1,77 €	1,11 €	31,75 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,03 €	1,77 €	3,40 €	77,86 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,81 €	1,77 €	13,74 €	285,30 €
Cyclophosphamid 200 mg	10 PIJ	62,76 €	1,77 €	2,85 €	58,14 €
Cyclophosphamid 1000 mg	1 PIJ	30,63 €	1,77 €	1,07 €	27,79 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Doxorubicin 10 mg ⁹	1 IFK	40,28 €	1,77 €	2,29 €	36,22 €
Doxorubicin 50 mg ⁹	1 IFK	151,23 €	1,77 €	11,07 €	138,39 €
Epirubicin 10 mg	1 IFK	39,47 €	1,77 €	1,34 €	36,36 €
Epirubicin 50 mg	1 IFK	155,41 €	1,77 €	6,84 €	146,80 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	300,81 €	1,77 €	13,74 €	285,30 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	450,83 €	1,77 €	20,86 €	428,20 €
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend					
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Paclitaxel							
Dexamethason 20 mg	50 TAB	118,85 €	1,77 €	0,00 €	117,08 €	12,0	56,20 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	23,67 €	1,77 €	5,58 €	16,32 €	12,0	78,34 €

⁹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Cimetidin i.v. 300 mg	10 AMP à 200 mg	19,77 €	1,77 €	0,40 €	17,60 €	12,0	42,24 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten; AMP = Ampullen							

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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

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

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

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

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juni 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Juni 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 16. Juni 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 23. Juni 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 29. September 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Oktober 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. November 2022 statt.

Mit Schreiben vom 8. November 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. November 2022 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Dezember 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. November 2022 29. November 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken