

Pembrolizumab (Pleuramesotheliom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue background.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-53

Version: 1.0

Stand: 17.07.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2046

DOI: 10.60584/A25-53

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (Pleuramesotheliom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.04.2025

Interne Projektnummer

A25-53

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-53>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Pleuramesotheliom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-53>.

Schlagwörter

Pembrolizumab, Mesotheliom – Malignes, Nutzenbewertung

Keywords

Pembrolizumab, Mesothelioma – Malignant, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bent Müller
- Moritz Felsch
- Simone Johner
- Christopher Kunigkeit
- Prateek Mishra
- Katrin Nink
- Dominik Schierbaum
- Dorothea Sow
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.7
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Pembrolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Pembrolizumab ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab (in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.04.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.9
I Abkürzungsverzeichnis	I.10
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.11
I 2 Fragestellung.....	I.14
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.17
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.18
I 6 Literatur	I.19
I Anhang A Suchstrategien.....	I.20
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.21

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie.....	I.11
Tabelle 3: Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie.....	I.14
Tabelle 5: Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.18

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab (in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.04.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (im Folgenden Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie genannt) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem, nicht epitheloidem malignem Pleuramesotheliom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, nicht epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am Tag der Einreichung des Dossiers durch den pU am 23.04.2025 gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Die zuvor vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Jahr 2022 war eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Der pU bezieht sich auf diese Festlegung und benennt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie identifiziert.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Grundlage seiner Informationsbeschaffung die RCT KEYNOTE 483 identifiziert und zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht.

Bei der Studie KEYNOTE 483 [2] handelt es sich um eine abgeschlossene offene Phase 2/3-Studie. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem und / oder metastasierendem malignem Pleuramesotheliom. Die Studie war initial als Phase-2-Studie konzipiert in der Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie gegenüber Pemetrexed + Platin-Chemotherapie und gegenüber einer Monotherapie mit Pembrolizumab verglichen wurde. Der Studienarm zur Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie wurde nach einer Interimsanalyse eingestellt. Anschließend wurde die Studie in eine Phase-3-Studie umgewandelt in der Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie gegenüber Pemetrexed + Platin-Chemotherapie verglichen wurde.

Der G-BA hat für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, nicht epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen Nivolumab + Ipilimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die in den Vergleichsarmen der Studie KEYNOTE 483 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten dagegen eine Behandlung mit Pemetrexed + Platin-Chemotherapie bzw. eine Pembrolizumab Monotherapie. Damit umfasst die Studie KEYNOTE 483 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie KEYNOTE 483 ist somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA als Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, nicht epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie.

Tabelle 3: Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, nicht epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (im Folgenden Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie genannt) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem, nicht epitheloidem malignem Pleuramesotheliom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am Tag der Einreichung des Dossiers durch den pU am 23.04.2025 gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst. Die zuvor vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Jahr 2022 war eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Der pU bezieht sich auf diese Festlegung und benennt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 07.03.2025)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 28.02.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 18.03.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 18.03.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 15.05.2025),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie identifiziert.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Grundlage seiner Informationsbeschaffung die RCT KEYNOTE 483 [2] identifiziert und zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht.

Die Therapien in den Vergleichsarmen der Studie KEYNOTE 483 entsprechen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine Daten zum Vergleich von Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie KEYNOTE 483

Bei der Studie KEYNOTE 483 [2] handelt es sich um eine abgeschlossene offene Phase 2/3-Studie. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem und / oder metastasierendem malignem Pleuramesotheliom. In Bezug auf den histologischen Subtyp des Pleuramesothelioms (epitheloid, nicht epitheloid) gab es keine Einschränkungen. Die Studie war initial als Phase-2-Studie konzipiert in der Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie gegenüber Pemetrexed + Platin-Chemotherapie und gegenüber einer Monotherapie mit Pembrolizumab verglichen wurde. Der Studienarm zur Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie wurde nach einer Interimsanalyse eingestellt. Anschließend wurde die Studie in eine Phase-3-Studie umgewandelt in der

Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie gegenüber Pemetrexed + Platin-Chemotherapie verglichen wurde.

In Übereinstimmung mit der Zulassung legt der pU für die Nutzenbewertung nur Ergebnisse der Studie KEYNOTE 483 für eine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloidem Subtyp vor.

Keine Daten zum Vergleich von Pembrolizumab mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie

Der G-BA hat für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, nicht epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen Nivolumab + Ipilimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die in den Vergleichsarmen der Studie KEYNOTE 483 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten dagegen eine Behandlung mit Pemetrexed + Platin-Chemotherapie bzw. eine Pembrolizumab Monotherapie. Damit umfasst die Studie KEYNOTE 483 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie KEYNOTE 483 ist somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA als Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, nicht epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen nicht geeignet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie zur Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem, nicht epitheloidem malignem Pleuramesotheliom liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, nicht epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Chu Q, Perrone F, Greillier L et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France; a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2023; 402(10419): 2295-2306. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01613-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01613-6).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(pleura OR pleural OR mesothelioma)[Condition/disease] AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475)[Intervention/treatment]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(pleura* OR mesothelioma*) AND (pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR SCH900475 OR (SCH 900475))

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
mesothelioma [Contain all of these terms] AND (pembrolizumab, MK-3475, MK3475, SCH-900475, SCH900475)[Contain any of these terms]

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® bei Erwachsenen beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SmPC) der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Basierend auf begrenzten Sicherheitsdaten von Patienten ≥ 75 Jahre zeigte Pembrolizumab bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie eine geringere Verträglichkeit bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten.

Bei Patienten ≥ 75 Jahre sollte Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® bei immunvermittelten Nebenwirkungen

aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z.B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, und deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.14
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.15	II.15
II 2.1 Behandlungsdauer	II.15
II 2.2 Verbrauch.....	II.16
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.16
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.16
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.19
II 2.7 Versorgungsanteile	II.20
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.21
II 4 Literatur	II.22

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.14
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.19

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area under the Curve
DGUV	Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KOF	Körperoberfläche
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Pleuramesotheliom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Pembrolizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt [1].

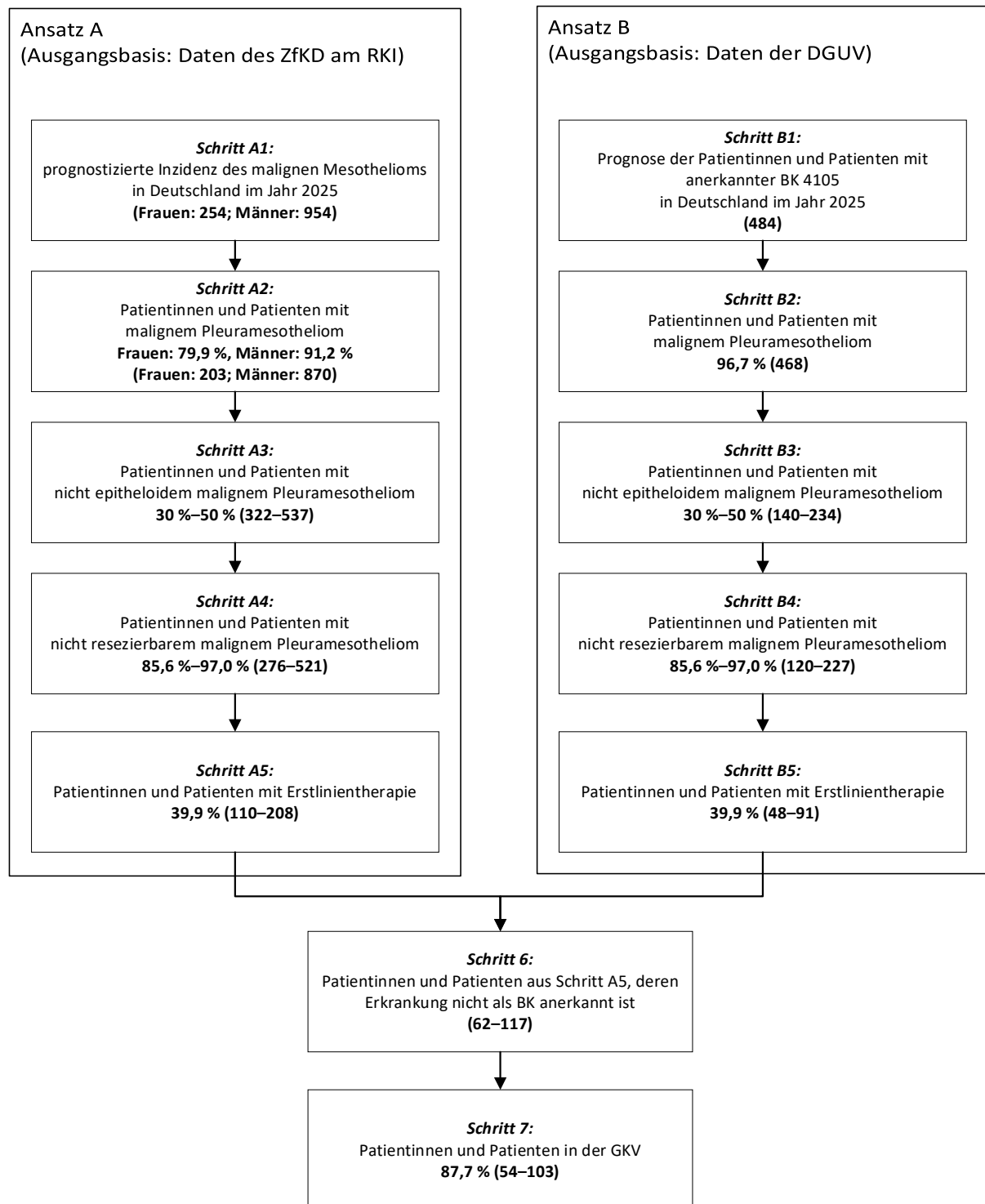
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge ist die Auswahl an Therapieoptionen zur Behandlung des nicht resezierbaren, nicht epitheloiden malignen Pleuramesothelioms begrenzt. Es bestehe ein hoher ungedeckter Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen, insbesondere um ein verlängertes Überleben mit akzeptablem Sicherheitsprofil zu erreichen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

BK: Berufskrankheit; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; DGUV: Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung;

RKI: Robert Koch-Institut; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Den Angaben des pU ist in Übereinstimmung mit verschiedenen Therapieempfehlungen bzw. Leitlinien [2-6] und der Europäischen Arzneimittel-Agentur [7] zu entnehmen, dass maligne Pleuramesotheliome überwiegend auf eine (berufsbedingte) Asbestexposition zurückzuführen sind. Somit kann es sich laut pU um eine Berufskrankheit handeln, die dann im Zuständigkeitsbereich der gesetzlichen Unfallversicherung liegt. Für die Ermittlung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation zieht der pU daher die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer anerkannten Berufskrankheit (Ansatz B) von der gesamten Zielpopulation (Ansatz A; vor Veranschlagung des GKV-Anteils) ab. Dies ist plausibel, da gemäß Modulvorlage die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV anzugeben ist.

Schritt A1: Prognostizierte Inzidenz des malignen Mesothelioms in Deutschland im Jahr 2025

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des malignen Mesothelioms für das Jahr 2025. Hierzu zieht er die vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 05.09.2024 separat für Frauen und Männer berichteten rohen Inzidenzraten für den Diagnosecode C45.- (bösartige Neubildung: Mesotheliom) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), heran [8]. Basierend auf den rohen Inzidenzraten der Jahre 2015 bis 2022 prognostiziert er für das Jahr 2025 mittels linearer Regression eine rohe Inzidenzrate von 0,6 Neuerkrankungen je 100 000 Frauen bzw. 2,3 Neuerkrankungen je 100 000 Männer. Für die Umrechnung in Fallzahlen zieht der pU den vom Statistischen Bundesamt für Deutschland zum 31.12.2025 angegebenen Bevölkerungsstand von ca. 41 646 000 Frauen und ca. 43 043 000 Männern heran. Dieser basiert auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021), Variante G1-L2-W2 (niedrige Geburtenhäufigkeit, moderate Entwicklung der Lebenserwartung, moderater Wanderungssaldo) [9]. Auf diese Weise prognostiziert der pU eine Anzahl von 254 Frauen und 954 Männern, die im Jahr 2025 neu am malignen Mesotheliom erkranken.

Schritt A2: Patientinnen und Patienten mit malignem Pleuramesotheliom

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit malignem Pleuramesotheliom verweist der pU auf eine Publikation von Lehnert et al., in der Daten des ZfKD zu 7547 Neuerkrankungen am malignen Mesotheliom im Diagnosezeitraum von 2009 bis 2013 in Deutschland ausgewertet wurden [10]. Dabei wiesen 79,9 % der Frauen und 91,2 % der Männer den ICD-10-Code C45.0 (Mesotheliom der Pleura) auf. Der pU überträgt diese Anteilswerte auf das Ergebnis aus Schritt A1 und berechnet somit eine Anzahl von 203 Frauen und 870 Männern mit malignem Pleuramesotheliom.

Schritt A3: Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloidem malignem Pleuramesotheliom

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloidem malignem Pleuramesotheliom veranschlagt der pU eine Spanne von 30 % bis 50 %. Diese berechnet er als Summe der in einem Konsensuspapier zur Therapie des asbestassoziierten malignen Pleuramesothelioms [11] angegebenen Anteilswerte für den sarkomatoiden Subtyp (10 % bis 20 %) und den biphasischen Subtyp (20 % bis 30 %) des malignen Mesothelioms. Übertragen auf die Summe der Patientinnen und Patienten aus Schritt A2 (insgesamt 1073 Patientinnen und Patienten) berechnet der pU eine Spanne von 322 bis 537 Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloidem malignem Pleuramesotheliom.

Schritt A4: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom veranschlagt der pU eine Spanne von 85,6 % bis 97,0 %.

Die Untergrenze basiert auf einer retrospektiven Analyse von Patientinnen und Patienten mit malignem Pleuramesotheliom, die zwischen Januar 1998 und August 2011 dem Tumorzentrum Regensburg gemeldet wurden [12]. Von insgesamt 118 gemeldeten Patientinnen und Patienten wurde in 17 Fällen eine Operation als kurativer Therapieansatz dokumentiert. Dementsprechend geht der pU davon aus, dass es sich bei den übrigen 101 Fällen um nicht resezierbare Fälle handelt, was einem Anteilswert in Höhe von 85,6 % entspricht.

Die Obergrenze ermittelt der pU anhand einer retrospektiven Analyse von Baas et al. von erwachsenen Patientinnen und Patienten in England, bei denen in den Jahren 2013 bis 2017 ein malignes Pleuramesotheliom neu diagnostiziert wurde und die entweder bis März 2018 nachbeobachtet wurden oder zwischenzeitlich verstarben [13]. Insgesamt 9458 Patientinnen und Patienten mit malignem Pleuramesotheliom wurden in die Analyse auf Basis des nationalen Krebsregisters eingeschlossen. Davon wiesen insgesamt 1576 Patientinnen und Patienten eine nicht epitheloide Histologie auf (883 Fälle mit sarkomatoidem Subtyp und 693 Fälle mit biphasischem Subtyp). Der pU berücksichtigt für die Gesamtzahl der nicht resezierbaren Fälle sowohl Patientinnen und Patienten, die initial keine Operation erhielten als auch Patientinnen und Patienten, die nach initialer Operation im weiteren Therapieverlauf mindestens 1 systemische Therapie erhielten. Der pU geht davon aus, dass es sich bei der zuletzt genannten Gruppe um Patientinnen und Patienten handelt, die nach initialer operativer Therapie in ein nicht resezierbares Stadium progrediert sind. Für deren Berechnung verwendet der pU den in der Publikation über alle Histologien hinweg berichteten Anteilswert von 56,6 % mit systemischer Therapie nach initialer Operation. Der pU ermittelt eine Anzahl von 661 Patientinnen und Patienten mit biphasischem Subtyp, die entweder keine initiale

Operation erhielten (n = 619) oder nach initialer Operation eine systemische Therapie erhielten (n = 42) sowie 867 Patientinnen und Patienten mit sarkomatoidem Subtyp, die entweder keine initiale Operation erhielten (n = 847) oder nach initialer Operation eine systemische Therapie erhielten (n = 20). Die Summe (n = 1528) setzt der pU ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Histologie (n = 1576) und berechnet auf diese Weise die genannte Obergrenze in Höhe von 97,0 %.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt A3 berechnet der pU eine Anzahl von 276 bis 521 Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom.

Schritt A5: Patientinnen und Patienten mit Erstlinientherapie

Anhand der in Schritt A4 beschriebenen englischen Registeranalyse [13] veranschlagt der pU einen Anteilswert in Höhe von 39,9 % für Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie des nicht resezierbaren nicht epitheloiden malignen Pleuramesothelioms. Hierfür addiert der pU diejenigen Patientinnen und Patienten, die gemäß Publikation eine systemische Therapie (± Radiotherapie) ohne initiale Operation erhielten (276 Fälle mit biphasischem Subtyp und 271 Fälle mit sarkomatoidem Subtyp) zu den bereits in Schritt A4 dargestellten Patientinnen und Patienten, die nach initialer Operation eine systemische Therapie erhielten (42 Fälle mit biphasischem Subtyp und 20 Fälle mit sarkomatoidem Subtyp). Die Summe (n = 609) setzt er anschließend ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem nicht epitheloidem malignem Pleuramesotheliom (n = 1528; siehe Schritt A4).

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt A4 berechnet der pU somit eine Anzahl von 110 bis 208 Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten.

Schritt B1: Prognose der Patientinnen und Patienten mit anerkannter Berufskrankheit 4105 in Deutschland im Jahr 2025

Die Ausgangsbasis des Berechnungsansatzes B bildet die prognostizierte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit anerkannter Berufskrankheit 4105 (durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells, des Bauchfells oder des Perikards) in Deutschland im Jahr 2025. Für die Berechnung entnimmt der pU die jährliche Anzahl anerkannter Fälle mit Berufskrankheit 4105 der Jahre 2016 bis 2023 aus den jeweiligen Berichten des Spitzenverbandes der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) [14-21]. Die Auswahl des Zeitraums begründet der pU mit einem seit 2016 erkennbaren rückläufigen Trend für die Fallzahlen mit anerkannter Berufskrankheit 4105. Diese enthalten Angaben der gewerblichen Berufsgenossenschaften sowie der Unfallversicherungsträger der öffentlichen Hand. Mittels linearer Regression prognostiziert der pU für das Jahr 2025 eine Anzahl von 484 anerkannten Fällen für die Berufskrankheit 4105.

Schritt B2: Patientinnen und Patienten mit malignem Pleuramesotheliom

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit anerkannter Berufskrankheit 4105 und malignem Pleuramesotheliom verweist der pU auf eine weitere Publikation der DGUV [22]. Dabei wurden beruflich verursachte Krebserkrankungen, die in den Jahren 1978 bis 2010 von den gewerblichen Berufsgenossenschaften als Berufskrankheit anerkannt wurden, ausgewertet. Von insgesamt 15 192 Fällen mit anerkannter Berufskrankheit 4105 wiesen 14 693 Fälle (entsprechend 96,7 %) ein Pleuramesotheliom auf. Der pU überträgt den Anteilswert auf Schritt B1 und berechnet somit eine Anzahl von 468 Patientinnen und Patienten mit malignem Pleuramesotheliom als anerkannte Berufskrankheit.

Schritte B3, B4 und B5: Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloidem malignem Pleuramesotheliom

Den Angaben des pU zufolge liegen spezifisch für Patientinnen und Patienten mit malignem Pleuramesotheliom als anerkannte Berufskrankheit keine Auswertungen bezüglich der Anteilswerte zur Histologie, zur Nichtresezierbarkeit sowie zur Erstlinientherapie vor. Daher veranschlagt er für die Berechnungsschritte B3 bis B5 die in den Schritten A3 bis A5 angesetzten Anteilswerte (30 % bis 50 % für den nicht epitheloiden Subtyp, 85,6 % bis 97,0 % für die Nichtresezierbarkeit und 39,9 % für Patientinnen und Patienten mit Erstlinientherapie). Er nimmt an, dass sich die Patientinnen und Patienten aus den Ansätzen A und B bezüglich dieser Charakteristika nicht unterscheiden.

Der pU wendet die Anteilswerte jeweils auf das Ergebnis des vorherigen Schrittes an und berechnet auf diese Weise Anzahlen von

- 140 bis 234 Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloidem malignem Pleuramesotheliom (Schritt B3),
- 120 bis 227 Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom (Schritt B4) und
- 48 bis 91 Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten (Schritt B5).

Schritt 6: Patientinnen und Patienten aus Schritt A5, deren Erkrankung nicht als Berufskrankheit anerkannt ist

Anschließend reduziert der pU die Patientenzahlen aus Schritt A5 um die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt B5. Auf diese Weise berechnet er eine Anzahl von 62 bis 117 Patientinnen und Patienten mit malignem Pleuramesotheliom, deren Erkrankung nicht als Berufskrankheit anerkannt ist.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter der Annahme eines GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 87,7 % [23,24] ermittelt der pU eine Anzahl von 54 bis 103 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Patientenzahl tendenziell unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sowie weitere relevante methodische Aspekte werden nachfolgend näher erläutert:

Zu Schritt A1: Prognostizierte Inzidenz des malignen Mesothelioms in Deutschland im Jahr 2025

Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU für die Prognoseberechnungen in Schritt A1 auch die Zahlen des ZfKD für das Jahr 2022 eingeschlossen hat. Diese sind – wie auf der Homepage des ZfKD angemerkt [8] – noch als vorläufig anzusehen und es ist mit einem nachträglichen Anstieg im einstelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen.

Zu den Schritten A3 und B3: Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloidem malignem Pleuramesotheliom

Zum einen ist darauf hinzuweisen, dass die Anteilswerte zum histologischen Subtyp einem Konsensuspapier [11] ohne Verweis auf eine Primärquelle entnommen wurden und sich auf maligne Mesotheliome insgesamt anstatt auf das maligne Pleuramesotheliom beziehen. Zum anderen wird in der Publikation neben den Angaben zum sarkomatoiden und biphasischen Subtyp auch der Anteil mit epitheloidem Subtyp separat angegeben und mit 50 % bis 60 % beziffert. Auf Basis dieser Angabe ließe sich im Umkehrschluss für den nicht epitheloiden Subtyp auch eine Spanne von 40 % bis 50 % begründen. Somit kann der untere Anteilswert auch höher liegen als vom pU veranschlagt.

Zu den Schritten A4 und B4: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom

Hinsichtlich der vom pU veranschlagten Anteilswerte für diese Schritte sind folgende Aspekte zu beachten:

Der pU weist darauf hin, dass die zugrundeliegende Quelle auf Basis der Angaben des Tumorzentrums Regensburg für den unteren Anteilswert (85,6 %) [12] keine Progressionsereignisse und keine separaten Auswertungen nach histologischem Subtyp berichtet.

Hinsichtlich der Obergrenze (97,0 %) ist zu beachten, dass in der Auswertung [13] für fast die Hälfte aller eingeschlossenen Fälle die Histologie nicht näher spezifiziert wurde (43,3 %) bzw. unbekannt ist (3,7 %). Zudem ist der Anteilswert derjenigen, die nach initialer Operation eine systemische Therapie erhalten (56,6 %) – wie der pU ebenfalls anmerkt – nicht spezifisch für den nicht epitheloiden Subtyp. Ferner wird von Baas et al. selbst angemerkt, dass es sich bei den erfassten Operationen nicht zwingend um Kompletresektionen handelt und einige Patientinnen und Patienten nur eine Teilresektion erhalten haben könnten. Zudem könnte die Nachbeobachtungszeit nicht ausreichend lang genug gewesen sein, um bei Patientinnen und Patienten mit initialer Operation eine anschließende Progression, operationalisiert als dokumentierte systemische Therapie, zu erfassen.

Allgemein ist darauf hinzuweisen, dass gemäß den Therapieempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie [3] sowie weiteren publizierten Therapieempfehlungen und internationalen Leitlinien [4,5,11,25] eine Kompletresektion nur bei einer sehr selektierten Patientengruppe in Betracht gezogen werden sollte. So wird die Resezierbarkeit u. a. als abhängig vom Vorliegen eines epitheloiden Subtyps beschrieben. Bei einer nicht epitheloiden Histologie des Pleuramesotheliom sollten chirurgische Verfahren – außerhalb der Diagnostik – auf individuelle Konzepte nach interdisziplinärem Tumorboardbeschluss an erfahrenen Zentren beschränkt werden [3].

Insgesamt kann daher davon ausgegangen werden, dass der Anteil der nicht resezierbaren Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloidem Subtyp eher im Bereich der Obergrenze zu erwarten ist.

Zu den Schritten A5 und B5: Patientinnen und Patienten mit Erstlinientherapie

Hinsichtlich des Anteilswerts der Patientinnen und Patienten mit Erstlinientherapie (39,9 %) ist anzumerken, dass nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, die gemäß der zugrunde liegenden Quelle tatsächlich eine systemische Erstlinientherapie erhalten haben. Es ist jedoch anzumerken, dass als Obergrenze grundsätzlich auch für weitere Patientinnen und Patienten eine systemische Erstlinientherapie infrage kommen kann.

Einordnung in bisherige Verfahren

In einem früheren Verfahren wurde Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen bewertet [26,27]. Im zugehörigen Beschluss wurde eine Anzahl von ca. 160 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ausgewiesen [28]. Diese Angabe basiert auf einer ähnlichen methodischen Vorgehensweise, liegt jedoch aufgrund der fehlenden histologischen Eingrenzung oberhalb der im aktuellen Verfahren vom pU geschätzten Patientenzahl für den nicht epitheloiden Subtyp (54 bis 103 Patientinnen und Patienten). Zudem werden im

aktuellen Verfahren Prognosen für die Fallzahlen des malignen Mesothelioms sowie eine Anteilsspanne mit einer geringeren Untergrenze für die Nichtresezierbarkeit veranschlagt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU schätzt die zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation anhand der Entwicklung der Erkrankungsraten für den ICD-10-Code C45.- (bösartige Neubildung: Mesotheliom) sowie den Fällen mit anerkannter Berufskrankheit 4105 (durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells, des Bauchfells oder des Perikards). Der pU geht anhand des in Abschnitt II 1.3.1 beschriebenen Vorgehens insgesamt von einem geringen Anstieg der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf 56 bis 108 neue Fälle im Jahr 2030 aus. Dies liegt darin begründet, dass er für die Fälle mit anerkannter Berufskrankheit 4105 einen stärkeren Rückgang als für die Inzidenz allgemein prognostiziert.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin- Chemotherapie	Erwachsene mit nicht resezierbarem, nicht epitheloidem malignem Pleuramesotheliom; Erstlinientherapie	54–103	Insgesamt ist die vom pU angegebene Patientenzahl tendenziell unterschätzt. Maßgeblich für diese Bewertung sind ▪ eine potenziell zu niedrig veranschlagte Untergrenze für den Anteil mit nicht epitheloider Histologie, ▪ eine zu niedrig veranschlagte Untergrenze für den Anteil mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom sowie ▪ ein in der Obergrenze zu niedrig veranschlagter Anteilswert für Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Erstlinientherapie infrage kommen kann.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) Angaben zur zu bewertenden Therapie sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden.

Darüber hinaus liefert der pU Angaben zu Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin sowie zu Bevacizumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin. Diese Angaben werden nachfolgend nicht dargestellt und kommentiert, da sie nicht Bestandteil der aktualisierten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

II 2.1 Behandlungsdauer

Für Pembrolizumab geht der pU entsprechend der Fachinformation [1] von einem Behandlungsmodus 1-mal alle 3 Wochen (200 mg) bzw. 1-mal alle 6 Wochen (400 mg) aus. Für Pemetrexed und Cisplatin bzw. Carboplatin geht der pU mit Verweis auf die Fachinformation von Pembrolizumab [1] von einem Behandlungsmodus 1-mal alle 3 Wochen für eine Dauer von 6 Zyklen aus. Dies entspricht dem Behandlungsschema in der Zulassungsstudie KEYNOTE-483. Der pU gibt dementsprechend an, dass sich die Kosten auf das 1. Behandlungsjahr beziehen, da für die Folgejahre die Kosten für Pemetrexed und Cisplatin bzw. Carboplatin entfallen würden. Für Pembrolizumab und die Kombinationspartner ist den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen [1,29]. Dementsprechend kann rechnerisch auch für Pemetrexed und Cisplatin bzw. Carboplatin die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt werden, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Für Nivolumab und Ipilimumab gibt der pU korrekt an, dass die maximale Behandlungsdauer gemäß den Fachinformationen [30,31] auf 24 Monate begrenzt ist. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich im 2. Behandlungsjahr bei Berücksichtigung einer begrenzten Behandlungsdauer (maximal 24 Monate) und einer Rundung auf abgeschlossene Zyklen eine geringere Zyklusanzahl ergibt. In der vorliegenden Bewertung wird rechnerisch die Behandlung über das gesamte 1. Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe – mit Ausnahme von Carboplatin – entsprechen den Angaben der Fachinformationen [1,29-31]. Die Angaben des pU zum Verbrauch von Carboplatin (in Kombination mit Pembrolizumab und Pemetrexed) basieren auf den Dosierungen in der Zulassungsstudie KEYNOTE-483 [1].

Der Verbrauch von Pemetrexed, Cisplatin und Ipilimumab richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) bzw. dem Körpergewicht. Die KOF von 1,91 m² berechnet der pU aus dem Mittel der geschlechtsspezifischen KOF gemäß der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 69,2 kg für Frauen bzw. 85,8 kg für Männer und einer durchschnittlichen Körpergröße von 165,8 cm für Frauen bzw. 178,9 cm für Männer laut den aktuellen Mikrozensusdaten für das Jahr 2021 [32].

Für die Berechnung der Dosen von Carboplatin anhand der Area under the Curve (AUC) zieht der pU die Calvert-Formel unter Berücksichtigung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) heran. Der pU schätzt auf Basis eines Durchschnittsalters von 45,9 Jahren für Frauen bzw. 43,2 Jahren für Männer im Jahr 2022 [33] und unter Annahme eines durchschnittlichen Serumkreatininwerts von 0,75 mg/dl bei Frauen bzw. 0,90 mg/dl bei Männern [34] eine GFR von 102,5 ml/min für Frauen bzw. 128,2 ml/min für Männer (Cockcroft-Gault-Formel). Anhand dieser Angaben berechnet der pU für Carboplatin über beide Geschlechter gemittelt eine Dosis von 701,8 mg (bei AUC 5 mg/ml/min) bzw. 842,1 mg (bei AUC 6 mg/ml/min) pro Behandlungstag.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin bzw. Carboplatin sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2025 wieder.

Dabei ist jedoch zu beachten, dass der pU für Cisplatin Präparate verschiedener Hersteller kombiniert. Es entstehen höhere Kosten, wenn ausschließlich Präparate des gleichen Herstellers kombiniert werden.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt für alle Therapieregime Kosten für die Infusionstherapie. Für Cisplatin berücksichtigt der pU im Rahmen der Begleitmedikation Kosten für die Hydrierung (0,9 % Natriumchloridlösung) und die forcierte Diurese mit Mannitol. Für Pemetrexed berücksichtigt der pU Prämedikationskosten für Folsäure, Vitamin B12 und Dexamethason. Die vom pU angesetzten Leistungen sind gemäß Fachinformationen [1,29-31,35,36] grundsätzlich nachvollziehbar. Bei der Kostenberechnung ist jedoch insbesondere Folgendes zu beachten:

- Für Behandlungstage an denen Cisplatin verabreicht wird, können aufgrund der langen Infusionszeiten abweichende Ziffern gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab abgerechnet werden, die zu höheren Kosten führen.
- Für die Folsäure bzw. die Hydrierung mit Natriumchloridlösung veranschlagt der pU Präparate, die als Nahrungsergänzungsmittel vertrieben werden bzw. gemäß Lauer-Taxe für Erwachsene nicht verordnungsfähig sind und jeweils nicht zulasten der GKV verordnet werden können.
- Für die vom pU ausgewählten Präparate werden Apotheken- bzw. Herstellerrabatte berücksichtigt, die von den in der Lauer-Taxe angegebenen Rabatten abweichen bzw. im Fall von Dexamethason aufgrund des Solitärstatus nicht zu veranschlagen sind [37].
- Für Dexamethason lassen sich zweckmäßigere Stückelungen darstellen, die jedoch zu höheren Kosten führen.

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Pembrolizumab – können weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, beispielsweise für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die sich aus den Fachinformationen ergeben [29-31,35,36] und die der pU nicht veranschlagt.

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je applikationsfertiger Einheit an. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer zum aktuellen Sachstand plausibel [38].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie Jahrestherapiekosten in Höhe von 99 545,19 € (Pembrolizumab alle 6 Wochen; Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin) bis 102 280,86 € (Pembrolizumab alle 3 Wochen; Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin). Die Angaben beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Zyklenzahl in der Untergrenze in der Größenordnung plausibel, obwohl für Cisplatin Präparate desselben Herstellers zu berücksichtigen sind (siehe Abschnitt II 2.3). Die Obergrenze der Arzneimittelkosten sowie die Kostenspanne gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU veranschlagte Zyklenzahl zum aktuellen Sachstand plausibel. Für die Unter- und Obergrenze fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Unter der rechnerischen Annahme einer Behandlung mit Pemetrexed und Cisplatin bzw. Carboplatin über das gesamte Jahr fallen höhere Jahrestherapiekosten an (siehe Abschnitt II 2.1).

Der pU ermittelt für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab Jahrestherapiekosten in Höhe von 136 351,19 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Ebenso sind die Kosten gemäß Hilfstaxe zum aktuellen Sachstand für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe können im 2. Behandlungsjahr geringer ausfallen (siehe Abschnitt II 2.1). Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie	Erwachsene mit nicht resezierbarem, nicht epitheloidem malignem Pleuramesotheliom; Erstlinientherapie	97 159,58– 99 041,84 ^b	138,00– 405,55 ^b	2070,00– 2940,00 ^b	99 545,19– 102 280,86 ^b	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Zyklenzahl in der Untergrenze in der Größenordnung plausibel und in der Obergrenze plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU veranschlagte Zyklenzahl plausibel. Unter der rechnerischen Annahme einer Behandlung mit Pemetrexed und Cisplatin bzw. Carboplatin über das gesamte Jahr fallen höhere Jahrestherapiekosten an.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem, nicht epitheloidem malignem Pleuramesotheliom; Erstlinientherapie	133 491,06	250,13	2610,00	136 351,19	Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe können im 2. Behandlungsjahr geringer ausfallen. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
a. Angaben des pU b. Die Angaben beziehen sich jeweils auf die minimalen bzw. maximalen Kosten separat je Kostenart und variieren abhängig vom Behandlungsschema für Pembrolizumab (alle 3 Wochen oder alle 6 Wochen) sowie von der Platin-Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin). GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Dem pU zufolge ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen oder aufgrund von Patientenpräferenzen ein Teil der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation keine Behandlung mit der zu bewertenden Therapie erhält. Er gibt zudem an, dass die künftige Entwicklung der Versorgungsanteile nur schwer vorherzusagen sei, da vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Zudem sei eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich mangels geeigneter Daten derzeit nicht möglich.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. M. S. D. Sharp Dohme. Fachinformation KEYTRUDA (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2025.
2. Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und beatmungsmedizin. S2k-Leitlinie Diagnostik und Begutachtung asbestbedingter Berufskrankheiten [online]. 2020 [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/002-038l_S2k_Diagnostik_und_Begutachtung_asbestbedingter_Berufskrankheiten_2021-01.pdf.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinie: Pleuramesotheliom. Stand: November [online]. 2023 [Zugriff: 31.10.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pleuramesotheliom/@@guideline/html/index.html>.
4. Kindler HL, Dagogo-Jack I, de Perrot M et al. Treatment of Pleural Mesothelioma: ASCO Guideline Clinical Insights. JCO Oncol Pract 2025; Op2500035. <https://doi.org/10.1200/op-25-00035>.
5. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J 2020; 55(6).
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Mesothelioma: Pleural. Version 2.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 01.03.2025]. URL: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/meso_pleural.pdf.
7. European Medicines Agency. Keytruda; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 15.05.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0154-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 15.05.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
9. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Variante 6 (Basis 31.12.2021) [online]. 2021 [Zugriff: 12.06.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1648474585894&code=12421#abreadcrumb>.

10. Lehnert M, Kraywinkel K, Heinze E et al. Incidence of malignant mesothelioma in Germany 2009-2013. *Cancer Causes Control* 2017; 28(2): 97-105.
<https://doi.org/10.1007/s10552-016-0838-y>.
11. Aigner C, Brüning T, Eberhardt WEE et al. Die aktuelle Therapie des asbestassoziierten malignen Pleuramesothelioms – Ein Experten-Konsensuspapier. *Pneumologie* 2021; 75(10): 776-794.
12. Ried M, Speth U, Potzger T et al. Regionale Versorgung des malignen Pleuramesothelioms. *Der Chirurg* 2013; 84(11): 987-993. <https://doi.org/10.1007/s00104-013-2518-8>.
13. Baas P, Daumont MJ, Lacoïn L et al. Treatment patterns and outcomes for patients with malignant pleural mesothelioma in England in 2013-2017: A nationwide CAS registry analysis from the I-O Optimise initiative. *Lung Cancer* 2021; 162: 185-193.
<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.11.001>.
14. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. DGUV-Statistiken für die Praxis 2016 [online]. 2017 [Zugriff: 13.06.2024]. URL:
<https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/3378>.
15. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. DGUV-Statistiken für die Praxis 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.06.2024]. URL:
<https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/3510>.
16. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. DGUV-Statistiken für die Praxis 2018 [online]. 2019 [Zugriff: 13.06.2024]. URL:
<https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/3673>.
17. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. DGUV-Statistiken für die Praxis 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 13.06.2024]. URL:
<https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/3903>.
18. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. DGUV-Statistiken für die Praxis 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 13.06.2024]. URL:
<https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/4290>.
19. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. DGUV-Statistiken für die Praxis 2021 [online]. 2022 [Zugriff: 13.06.2024]. URL:
<https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/4588>.
20. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. DGUV-Statistiken für die Praxis 2022 [online]. 2023 [Zugriff: 13.06.2024]. URL:
<https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/4767>.

21. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. DGUV-Statistiken für die Praxis 2023 [online]. 2024 [Zugriff: 20.01.2023]. URL: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/4994>.
22. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. Beruflich verursachte Krebserkrankungen. Eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 2010 anerkannten Berufskrankheiten [online]. 2012 [Zugriff: 13.06.2024]. URL: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/2562>.
23. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 7. Mai. 2024. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.
24. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 13. Januar [online]. 2025 [Zugriff: 16.01.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
25. Popat S, Baas P, Faivre-Finn C et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022; 33(2): 129-142.
26. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 30.06.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/712/#dossier>.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (malignes Pleuramesotheliom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-89_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Malignes Pleuramesotheliom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab) [online]. 2021 [Zugriff: 30.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5175/2021-12-16_AM-RL-XII_Nivolumab_D-707_BAnz.pdf.
29. Accord Healthcare. Fachinformation Pemetrexed 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember. 2024.
30. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember. 2024.

31. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember. 2024.
32. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 22.05.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
33. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2022) [online]. 2024 [Zugriff: 18.11.2024]. URL: https://www.bib.bund.de/Permalink.html?cms_permaid=1217910.
34. DocCheck Medical Services. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin [online]. 2024 [Zugriff: 31.10.2024]. URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin>.
35. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2023.
36. Accord Healthcare. Fachinformation Carboplatin 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli. 2024.
37. Dohme; MSDS. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2025.
38. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2024 [Zugriff: 22.05.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2024-10-15_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_34.EV.pdf.