



Beschluss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-
RL):**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet:
Melanom, adjuvante Therapie)**

Vom 19. September 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. September 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Juli 2019 (BAnz AT 08.10.2019 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 20. Juni 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Pembrolizumab

Beschluss vom: 19. September 2019
 In Kraft getreten am: 19. September 2019
 BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Dezember 2018):

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion zur adjuvanten Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion zur adjuvanten Behandlung

Studie KEYNOTE-054: Pembrolizumab vs. Placebo

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo ^a		Pembrolizumab vs. Placebo
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
Zum Zeitpunkt des 1. und 2. Datenschnitts war keine Auswertung geplant. ^c					

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-29) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Rezidive^{d,e} (2. Datenschnitt: 2. Mai 2018)					
	514	158 (30,7)	505	246 (48,7)	0,63 [0,54; 0,74] ^f < 0,001 ^g AD: -18,0 %
lokales / regionales Rezidiv	514	59 (11,5)	505	83 (16,4)	. ^h
Fernmetastasen	514	88 (17,1)	505	138 (27,3)	. ^h
lokales / regionales Rezidiv und Fernmetastasen ⁱ	514	9 (1,8)	505	24 (4,8)	. ^h
Tod	514	2 (0,4)	505	1 (0,2)	. ^h
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Rezidivfreies Überleben	514	n. e. 158 (30,7)	505	21,7 [17,1; n. b.] 246 (48,7)	0,56 [0,44; 0,72] ^j < 0,001 ^{j,k} AD: n. b.
Symptomatik - EORTC QLQ-C30 Symptomskalen					
	Keine verwertbaren Daten ^l				
Symptomatik - EQ-5D VAS					
	Keine verwertbaren Daten ^l				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus	
	Keine verwertbaren Daten ^l

Nebenwirkungen (1. Datenschnitt: 2. November 2017)

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse (UEs, ergänzend dargestellt)					
	509	0,7 [0,7; 0,8] 475 (93,3)	502	0,8 [0,7; 0,9] 453 (90,2)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)					
	509	n. e. 128 (25,1)	502	n. e. 82 (16,3)	1,56 [1,18; 2,06] ^m 0,002 ^{k,m} AD: n. b.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. [14,0; n. b.] 158 (31,0)	502	n. e. 96 (19,1)	1,66 [1,29; 2,14] ^m < 0,001 ^{k,m} AD: n. b.
Abbruch wegen UEs					
	509	n. e. 70 (13,8)	502	n. e. 18 (3,6)	3,78 [2,25; 6,34] ^m < 0,001 ^{k,m} AD: n. b.
Spezifische UEs					
Immunvermittelte UEs					
	509	n. e. [13,9; n. b.] 173 (34,0)	502	n. e. 38 (7,6)	5,15 [3,63; 7,32] ^m < 0,001 ^{k,m} AD: n. b.
Schwerwiegende immunvermittelte UEs					
	509	n. e. 42 (8,3)	502	n. e. 3 (0,6)	14,00 [4,34; 45,15] ^m < 0,001 ^{k,m} AD: n. b.

Schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. 36 (7,1)	502	n. e. 3 (0,6)	11,74 [3,62; 38,12] ^m < 0,001 ^{k,m} AD: n. b.
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^f p-Wert ^g Absolute Differenz (AD) ^b
Weitere spezifische UEs					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	509	225 (44,2)	502	167 (33,3)	1,33 [1,13; 1,56] < 0,001 AD: + 10,9 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	509	272 (53,4)	502	198 (39,4)	1,35 [1,18; 1,55] < 0,001 AD: + 14,0 %
Mundtrockenheit (PT, UE)	509	30 (5,9)	502	10 (2,0)	2,96 [1,46; 5,99] 0,001 AD: + 3,9 %
Dyspepsie (PT, UE)	509	19 (3,7)	502	6 (1,2)	3,12 [1,26; 7,76] 0,010 AD: + 2,5 %
Appetit vermindert (PT, UE)	509	36 (7,1)	502	13 (2,6)	2,73 [1,47; 5,09] < 0,001 AD: + 4,5 %
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT, UE)	509	23 (4,5)	502	8 (1,6)	2,84 [1,28; 6,28] 0,007 AD: + 2,9 %
Dyspnoe (PT, UE)	509	46 (9,0)	502	25 (5,0)	1,81 [1,13; 2,91] 0,012 AD: + 4,0 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)	509	11 (2,2)	502	0 (0)	22,68 [1,34; 383,91] < 0,001 AD: + 2,2 %

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3])	509	26 (5,1)	502	10 (2,0)	2,56 [1,25; 5,26] 0,008 AD: + 3,1 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3])	509	10 (2,0)	502	2 (0,4)	4,93 [1,09; 22,39] 0,022 AD: + 1,6 %

- ^a hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten
- ^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- ^c Die Studie KEYNOTE-054 ist aktuell noch laufend. Gemäß Studienprotokoll ist keine Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgesehen. Eine finale Analyse soll nach insgesamt 380 Todesereignissen erfolgen. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (2. Oktober 2017) waren 25 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm und 35 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm verstorben.
- ^d Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem lokalen / regionalen Rezidiv, Fernmetastase oder Tod jedweder Ursache, je nachdem was zuerst auftrat (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2); die Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt
- ^e Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 2. Oktober 2017 hatten 135 Patientinnen und Patienten (26,3 %) im Pembrolizumab-Arm und 216 Patientinnen und Patienten (42,8 %) im Placebo-Arm ein Rezidiv: RR [95 %-Konfidenzintervall]; p-Wert: 0,61 [0,51; 0,73]; < 0,001.
- ^f Berechnung des IQWiG
- ^g Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.)
- ^h Keine Berechnung der Effektschätzungen. Die dargestellten Ereignisse bilden den Endpunkt nicht vollständig ab. Dargestellt sind nur die Ereignisse, die bei der Bildung des kombinierten Endpunkts zum Tragen kommen.
- ⁱ Patientinnen und Patienten hatten zeitgleich (Diagnosezeitraum innerhalb von 30 Tagen) ein lokales / regionales Rezidiv und Fernmetastasen.
- ^j Effektschätzung HR und 95 %-Konfidenzintervall aus Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIA [Metastasen > 1 mm], IIIB, IIIC [1-3 positive Lymphknoten], IIIC [≥ 4 positive Lymphknoten]) zum Zeitpunkt der Randomisierung.
- ^k Wald-p-Wert
- ^l Es liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der IQWiG-Dossierbewertung.
- ^m Aus Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; RR = Relatives Risiko; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion zur adjuvanten Behandlung

ca. 2670 – 3400 Patienten

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: 5. August 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrene Fachärzte (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen) erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Pembrolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt / medizinisches Fachpersonal
- Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion zur adjuvanten Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	103.757,46 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1.207 €

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. September 2019 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2024 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken