

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

**Pembrolizumab (Neubewertung nach Fristablauf:
Urothelkarzinom, CPS \geq 10, Erstlinie)**

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juli 2021 (BAnz AT 27.09.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Pembrolizumab in der Fassung des Beschlusses vom 20. Juni 2019 (BAnz AT 08.08.2019 B3), zuletzt geändert am 5. März 2020 werden aufgehoben.**
- 2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der Fassung des Beschlusses vom 16. September 2021 zu dem Anwendungsgebiet „[...] Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) \geq 10 exprimieren“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 16. September 2021
In Kraft getreten am: 16. September 2021
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Juli 2018):

Urothelkarzinom

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren; Erstlinie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↑	Positiver Effekt bei den schweren UE, aber insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie KEYNOTE 361

Studiendesign: randomisiert, multizentrisch, aktiv-kontrolliert, offen

Vergleich: Pembrolizumab-Monotherapie vs. Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin)

Relevante Teilpopulation: Erwachsene mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10), die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	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
Gesamtüberleben					
	56	14,5 [8,0; 18,0] 40 (71,4)	63	12,1 [8,5; 19,2] 49 (77,8)	0,93 [0,61; 1,42]; 0,740

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-34) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	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) ^a
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen^b					
Erschöpfung	50	1,4 [0,8; 2,1] 36 (72,0)	55	1,4 [0,9; 4,1] 33 (60,0)	1,10 [0,67; 1,80]; 0,697
Übelkeit und Erbrechen	50	8,1 [4,2; n. b.] 18 (36,0)	55	n. e. [2,4; n. b.] 20 (36,4)	0,74 [0,37; 1,50]; 0,406
Schmerzen	50	2,3 [0,9; 10,4] 28 (56,0)	55	4,1 [2,1; n. b.] 24 (43,6)	1,33 [0,75; 2,34]; 0,327
Atemnot	50	8,9 [2,1; n. b.] 20 (40,0)	55	3,7 [1,6; n. b.] 28 (50,9)	0,64 [0,35; 1,17]; 0,151
Schlaflosigkeit	50	9,0 [6,3; n. b.] 19 (38,0)	55	n. e. [4,7; n. b.] 13 (23,6)	0,99 [0,45; 2,17]; 0,976
Appetitverlust	50	3,9 [1,4; 7,9] 28 (56,0)	55	6,1 [6,1; n. b.] 17 (30,9)	1,92 [1,04; 3,55]; 0,038 AD = 2,2 Monate
Verstopfung	50	8,1 [2,4; n. b.] 19 (38,0)	55	n. e. [1,4; n. b.] 21 (38,2)	0,85 [0,45; 1,61]; 0,626
Diarrhö	50	n. e. [8,3; n. b.] 13 (26,0)	55	n. e. [4,7; n. b.] 17 (30,9)	0,63 [0,29; 1,36]; 0,239
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
≥ 7 Punkte	50	2,0 [1,4; 3,9] 33 (66,0)	55	2,1 [1,4; 4,6] 32 (58,2)	1,06 [0,64; 1,76]; 0,816
≥ 10 Punkte	50	3,4 [1,4; 6,2] 31 (62,0)	55	4,1 [2,1; n. b.] 27 (49,1)	1,01 [0,58; 1,76]; 0,960
Progressionsfreies Überleben					
für die relevante Teilpopulation sind keine Daten im Dossier dargestellt					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	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
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen^b					
globaler Gesundheitsstatus	50	5,3 [2,1; 8,1] 28 (56,0)	55	4,1 [1,4; n. b.] 29 (52,7)	0,74 [0,42; 1,30]; 0,294
körperliche Funktion	50	3,5 [0,8; 5,3] 32 (64,0)	55	3,1 [1,4; n. b.] 29 (52,7)	1,09 [0,64; 1,85]; 0,748
Rollenfunktion	50	2,0 [0,8; 6,8] 30 (60,0)	55	1,9 [1,4; n. b.] 30 (54,5)	1,10 [0,65; 1,86]; 0,728
emotionale Funktion	50	n. e. [2,4; n. b.] 14 (28,0)	55	n. e. [4,4; n. b.] 14 (25,5)	1,18 [0,55; 2,52]; 0,669
kognitive Funktion	50	5,1 [2,2; 18,4] 24 (48,0)	55	2,2 [1,4; n. b.] 28 (50,9)	0,70 [0,40; 1,25]; 0,232
soziale Funktion	50	3,5 [1,4; 6,8] 30 (60,0)	55	4,4 [1,7; n. b.] 24 (43,6)	1,23 [0,70; 2,17]; 0,478

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	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) ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	55	0,6 [0,2; 0,7] 53 (96,4)	62	0,2 [0,1; 0,3] 62 (100,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	55	4,9 [3,1; n. b.] 30 (54,5)	62	n. e. [3,1; n. b.] 25 (40,3)	1,24 [0,72; 2,14]; 0,431
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	55	3,6 [1,9; 5,3] 40 (72,7)	62	1,1 [0,7; 1,9] 55 (88,7)	0,36 [0,23; 0,58]; < 0,001 AD = 2,5 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	55	n. e. 11 (20,0)	62	n. e. 7 (11,3)	1,32 [0,48; 3,63]; 0,597
Immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
	55	n. e. 3 (5,5)	62	n. e. 0 (0)	n. b.; 0,052
Immunvermittelte schwere unerwünschte Ereignisse					
	55	n. e. 4 (7,3)	62	n. e. 1 (1,6)	3,56 [0,37; 34,19]; 0,272

Endpunkt	Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	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) ^a
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	55	5,6 [2,3; 8,0] 30 (54,5)	62	0,9 [0,3; 1,6] 44 (71,0)	0,39 [0,23; 0,64]; < 0,001 AD = 4,7 Monate
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE)	55	n. e. 9 (16,4)	62	2,1 [1,4; 2,6] 49 (79,0)	0,13 [0,06; 0,27]; < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UE)	55	n. e. 11 (20,0)	62	n. e. 4 (6,5)	3,40 [1,08; 10,67]; 0,036
Gefäßkrankungen (SOC, schwere UE)	55	n. e. 5 (9,1)	62	n. e. 0 (0)	k. A.; 0,029
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^b Zeit bis zur Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Symptomskalen) bzw. Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Funktionsskalen) im Vergleich zum Ausgangswert; Skalenspannweite 0-100 Punkte</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus</p>					

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

ca. 225 – 380 Patientinnen und 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: 2. September 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Urothelkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie für Urologie 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 sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie die Patientenkarte enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	99 597,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin	
Carboplatin	746,96 € - 1 120,44 €
Gemcitabin	1 468,08 € - 2 202,12 €
Gesamtkosten	2 215,04 € - 3 322,56 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. September 2021)

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	8,7 – 17,4	617,02 € - 1 234,05 €
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	8 – 12	648,00 € - 972,00 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. September 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken