

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet:
Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-basierter
Therapie, Kombination mit Lenvatinib)

Vom 7. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2022 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 16. Juni 2022 (BAnz AT 21.07.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 5. Mai 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 7. Juli 2022

In Kraft getreten am: 7. Juli 2022

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2021):

Keytruda ist in Kombination mit Lenvatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Juli 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile bei Dyspnoe, Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Geschmacksveränderung sowie Haarausfall, Nachteil bei Diarrhö
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	In der Gesamtschau aller Ergebnisse kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; für den Endpunkt „negatives Körperbild“ zeigt sich ein positiver Effekt
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende UE und Therapieabbruch wegen UE, im Detail überwiegend Nachteile bei spezifischen UE
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie KEYNOTE 775 / 309: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel^{1, 2}

Gesamtpopulation

Studiendesign: randomisiert, offen, aktiv kontrolliert

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-164) und dem Addendum (A22-58), sofern nicht anders indiziert.

² Datenschnitt 26.10.2020

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib		Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	411	18,3 [15,2; 20,5] 188 (45,7)	416	11,4 [10,5; 12,9] 245 (58,9)	0,62 [0,51; 0,75] < 0,001 6,9 Monate

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib		Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^b					
	411	7,2 [5,7; 7,6] 281 (68,4)	416	3,8 [3,6; 4,2] 286 (68,8)	0,56 [0,47; 0,66] < 0,001 3,5 Monate

Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib			Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)			Intervention vs. Kontrolle
	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d	MD [95 %-KI] p-Wert ^d
Krankheitssymptomatik							
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30^e							

Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib			Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)			Intervention vs. Kontrolle
	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d	MD [95 %-KI] p-Wert ^d
Fatigue	370	31,11 (22,53)	9,01 (0,84)	350	34,10 (25,56)	12,03 (0,95)	-3,02 [-5,41; -0,63] k. A. SMD: -0,18 [-0,33; -0,04] ^f
Übelkeit und Erbrechen	370	8,69 (17,45)	5,49 (0,73)	350	9,29 (18,38)	8,07 (0,83)	-2,58 [-4,66; -0,50] k. A. SMD: -0,18 [-0,33; -0,03] ^f
Schmerzen	370	29,05 (27,53)	6,20 (0,95)	350	29,33 (28,57)	4,35 (1,06)	1,85 [-0,84; 4,53] k. A.
Dyspnoe	370	15,59 (22,90)	2,05 (0,83)	350	16,38 (23,90)	7,62 (0,92)	-5,58 [-7,91; -3,24] k. A. SMD: -0,35 [-0,50; -0,202] ^f
Schlaflosigkeit	370	24,50 (27,44)	1,53 (0,99)	350	28,38 (28,11)	4,32 (1,11)	-2,79 [-5,60; 0,02] k. A.
Appetitverlust	370	20,45 (27,64)	12,95 (1,07)	350	21,24 (29,69)	8,51 (1,22)	4,44 [1,37; 7,51] k. A. SMD: 0,21 [0,06; 0,36] ^f
Verstopfung	370	21,35 (28,47)	-1,23 (0,95)	350	23,05 (30,94)	2,67 (1,07)	-3,90 [-6,60; -1,20] k. A. SMD: -0,21 [-0,36; -0,06] ^f
Diarrhö	370	6,94 (17,09)	11,15 (0,80)	350	7,43 (17,54)	5,38 (0,94)	5,77 [3,44; 8,10] k. A. SMD: 0,36 [0,21; 0,51] ^f

Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib			Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)			Intervention vs. Kontrolle
	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d	MD [95 %-KI] p-Wert ^d
Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24^e							
Lymphödem	308	17,42 (26,38)	2,61 (1,00)	297	16,67 (24,00)	9,21 (1,10)	-6,60 [-9,37; -3,82] k. A. SMD: -0,38 [-0,54; -0,22] ^f
urologische Symptome	308	14,94 (17,95)	-0,93 (0,69)	297	16,13 (19,40)	2,24 (0,75)	-3,17 [-5,07; -1,27] k. A. SMD: -0,27 [-0,43; -0,11] ^f
gastrointestinale Symptome	308	12,64 (14,11)	3,24 (0,58)	297	14,55 (14,65)	2,81 (0,65)	0,43 [-1,19; 2,05] k. A.
sexuelle/vaginale Probleme	keine verwertbaren Daten ^g						
Rücken- und Beckenschmerzen	308	29,22 (29,68)	-0,69 (1,02)	297	31,76 (31,20)	1,52 (1,15)	-2,21 [-5,09; 0,67] k. A.
Kribbel-/Taubheitsgefühl	308	30,84 (30,63)	-3,33 (1,12)	297	27,05 (29,47)	3,81 (1,23)	-7,15 [-10,27; -4,03] k. A. SMD: -0,36 [-0,53; -0,204] ^f
muskulärer Schmerz	308	23,16 (26,59)	8,69 (1,12)	297	21,89 (27,87)	2,32 (1,25)	6,37 [3,22; 9,52] k. A. SMD: 0,32 [0,16; 0,48] ^f
Haarausfall	308	15,37 (32,09)	-4,44 (1,25)	297	17,28 (34,67)	53,60 (1,39)	-58,03 [-61,54; -54,53] k. A. SMD: -2,64 [-2,85; -2,42] ^f

Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib			Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)			Intervention vs. Kontrolle
	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d	MD [95 %-KI] p-Wert ^d
Geschmacksveränderung	308	11,47 (22,95)	14,31 (1,27)	297	15,60 (26,56)	23,90 (1,41)	-9,59 [-13,14; -6,04] k. A. SMD: -0,43 [-0,59; -0,27] ^f
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS^h							
	375	73,70 (18,24)	-4,99 (0,70)	356	73,53 (18,91)	-7,61 (0,76)	2,62 [0,67; 4,57] k. A. SMD: 0,19 [0,05; 0,34] ^f

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib			Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)			Intervention vs. Kontrolle
	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d	MD [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Funktionskalen des EORTC QLQ-C30^h							
globaler Gesundheitsstatus	370	65,74 (21,87)	-6,58 (0,76)	350	65,64 (22,72)	-8,03 (0,85)	1,45 [-0,69; 3,60] k. A.
körperliche Funktion	370	78,68 (20,08)	-9,51 (0,76)	350	75,94 (20,90)	-9,24 (0,84)	-0,27 [-2,41; 1,86] k. A.
Rollenfunktion	370	78,38 (25,46)	-11,67 (0,99)	350	75,62 (27,83)	-11,92 (1,09)	0,24 [-2,53; 3,02] k. A.

Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib			Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)			Intervention vs. Kontrolle
	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d	MD [95 %-KI] p-Wert ^d
emotionale Funktion	370	75,83 (19,85)	1,34 (0,76)	350	73,48 (21,68)	-2,17 (0,83)	3,51 [1,38; 5,64] k. A. SMD: 0,24 [0,09; 0,39] ^f
kognitive Funktion	370	84,28 (19,59)	-3,56 (0,76)	350	83,76 (18,43)	-5,23 (0,82)	1,68 [-0,44; 3,79] k. A.
soziale Funktion	370	79,59 (23,80)	-6,99 (1,00)	350	78,57 (25,10)	-10,26 (1,09)	3,27 [0,48; 6,05] k. A. SMD: 0,17 [0,03; 0,32] ^f
Funktionsskalen des EORTC QLQ-EN24							
sexuelles Interesse ^h	306	8,28 (17,61)	-3,45 (0,54)	290	8,28 (17,11)	-4,24 (0,60)	0,79 [-0,72; 2,29] k. A.
sexuelle Aktivität ^h	302	7,40 (15,86)	-3,63 (0,45)	289	5,88 (14,16)	-3,73 (0,50)	0,11 [-1,16; 1,37] k. A.
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten ^g						
negatives Körperbild ^{e, i}	308	22,40 (28,24)	1,51 (1,28)	297	24,80 (29,39)	13,23 (1,36)	-11,73 [-15,23; -8,22] k. A. SMD: -0,53 [-0,69; -0,37] ^f

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib		Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (UE) ergänzend dargestelltⁱ					
	406	0,6 [0,4; 0,7] 405 (99,8)	388	0,6 [0,4; 0,7] 386 (99,5)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^j					
	406	40,9 [30,0; 53,6] 214 (52,7)	388	n. e. [55,7; n. e.] 118 (30,4)	1,67 [1,33; 2,09] < 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^j					
	406	5,1 [3,9; 6,3] 361 (88,9)	388	3,6 [2,3; 5,1] 282 (72,7)	1,07 [0,91; 1,25] 0,412
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^{j, k}					
	406	n. e. [77,4; -] 134 (33,0)	388	n. e. [59,1; n. e.] 31 (8,0)	2,81 [1,89; 4,20] < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte SUE ^l	406	n. e. 41 (10,1)	388	n. e. 1 (0,3)	29,55 [4,05; 215,69] < 0,001
Immunvermittelte schwere UE ^l	406	n. e. 53 (13,1)	388	n. e. 1 (0,3)	29,93 [4,11; 217,76] < 0,001
Hypertonie (PT, schwere UE)	406	n. e. 154 (37,9)	388	n. e. 9 (2,3)	17,49 [8,92; 34,30] < 0,001
Blutungen	keine verwertbaren Daten ^m				
Kardiotoxizität (operationalisiert als SOC Herzerkrankungen, schwere UE)	406	n. e. 11 (2,7)	388	n. e. 12 (3,1)	0,42 [0,17; 1,00] 0,050

Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib		Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Kopfschmerzen (PT, UE)	406	n. e. 101 (24,9)	388	n. e. 34 (8,8)	2,59 [1,75; 3,84] < 0,001
Alopezie (PT, UE)	406	n. e. 22 (5,4)	388	n. e. 120 (30,9)	0,12 [0,07; 0,18] < 0,001
Harnwegsinfektion (PT, SUE)	406	n. e. 13 (3,2)	388	n. e. 2 (0,5)	5,04 [1,13; 22,58] 0,034
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE)	406	n. e. 45 (11,1)	388	n. e. [25,9; n. e.] 159 (41,0)	0,18 [0,13; 0,26] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UE)	406	n. e. [85,4; n. e.] 106 (26,1)	388	n. e. 41 (10,6)	1,63 [1,12; 2,37] 0,010
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UE)	406	n. e. 27 (6,7)	388	n. e. 1 (0,3)	13,95 [1,87; 103,91] 0,010
Lipase erhöht (PT, schwere UE)	406	n. e. 26 (6,4)	388	n. e. 5 (1,3)	3,08 [1,15; 8,29] 0,026
Gewicht erniedrigt (PT, schwere UE)	406	n. e. 42 (10,3)	388	n. e. 1 (0,3)	16,29 [2,21; 119,86] 0,006
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UE)	406	n. e. 97 (23,9)	388	n. e. 27 (7,0)	2,44 [1,58; 3,77] < 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-	406	n. e. 30 (7,4)	388	n. e. 5 (1,3)	3,65 [1,39; 9,57] 0,008

Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib		Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
erkrankungen (SOC, schwere UE)					
Proteinurie (PT, schwere UE)	406	n. e. 22 (5,4)	388	n. e. 1 (0,3)	16,16 [2,16; 120,89] 0,007
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UE)	406	n. e. 20 (4,9)	388	n. e. 26 (6,7)	0,44 [0,23; 0,82] 0,009
Palmar-plantares Erythro-dysaesthesie-syndrom (PT, schwere UE)	406	n. e. 11 (2,7)	388	n. e. 0 (0,0)	k. A. 0,006

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
^b Daten aus: Dossier zu Pembrolizumab Modul 4A Anhang 4G vom 10.12.2021
^c Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
^d aus MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.
^e Höhere Werte auf der jeweiligen Skala entsprechen einer schlechteren Symptomatik, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Nachteil für Pembrolizumab + Lenvatinib.
^f Berechnung des IQWiG
^g In die Analysen gingen ca. 82 % der Patientinnen nicht ein
^h Höhere Werte auf der jeweiligen Skala entsprechen einem besseren Gesundheitszustand bzw. einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Pembrolizumab + Lenvatinib.
ⁱ Diese Skala wurde abweichend vom pU nicht der Symptomatik, sondern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.
^j gemäß Angaben im Studienbericht ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung
^k Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente im Interventionsarm
^l Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU-spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI“).
^m Es liegt keine geeignete Operationalisierung vor.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; AEOSI = unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe;

Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib		Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-EN24 = Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus					

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

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommen

ca. 1 130 – 5 070 Patientinnen

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: 29. März 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Endometriumkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen

für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

In der Studie KEYNOTE 775 / 309 wurde die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von ausschließlich Doxorubicin oder Paclitaxel verglichen. Ein Vergleich gegenüber anderen Therapieoptionen wurde nicht vorgenommen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib	
Pembrolizumab	99 714,53 €
Lenvatinib	42 561,92 €
Gesamt:	142 276,45 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	
Medroxyprogesteronacetat	714,31 € – 1 222,35 €
Megestrolacetat	2 366,26 € – 9 465,06 €
Cisplatin Monotherapie	931,84 € – 3 594,84 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	245,49 € – 2 108,10 €
Doxorubicin Monotherapie	2 089,43 € – 2 690,52 €
Cisplatin + Doxorubicin	
Cisplatin	430,08 €
Doxorubicin	1 790,94 €
Gesamt:	2 221,02 €
Zusätzlich notwendige GKV- Leistungen	156,26 € – 188,84 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
^a Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Da diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt.	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin/ Jahr	Kosten/ Patientin/ Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 - 17,4	617,70 € - 1 235,40 €
Cisplatin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1 oder 5	13,0 - 17,4 oder 65,0 - 87,0	1 053,00 € - 1 409,40 € oder 5 265,00 € - 7 047,00 €
Cisplatin (Kombination mit Doxorubicin)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486,00 €
Doxorubicin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Doxorubicin (Kombination mit Cisplatin)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486,00 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. Juli 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 7. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken