

# 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:  
Nierenzellkarzinom, adjuvante Therapie, Monotherapie,  
vorbehandelte Patienten)

Vom 19. Januar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 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. Dezember 2022 (BAnz AT 08.02.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 15. Dezember 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Pembrolizumab**

Beschluss vom: 19. Januar 2023

In Kraft getreten am: 19. Januar 2023

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Januar 2022):**

Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen angezeigt.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Januar 2023):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer Nephrektomie oder nach einer Nephrektomie und Resektion von metastasierten Läsionen ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten besteht; adjuvante Behandlung

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Beobachtendes Abwarten

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

Erwachsene mit Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer Nephrektomie oder nach einer Nephrektomie und Resektion von metastasierten Läsionen ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten besteht; adjuvante Behandlung

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten UE, SUE und Abbruch wegen UE. Im Detail Nachteile bei spezifischen UE.
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 564**

Studiendesign: doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert, Phase 3

Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo<sup>2</sup>

Datenschnitt: 1. Datenschnitt vom 14. Dezember 2020 sowie 2. Datenschnitt vom 14. Juli 2021

**Mortalität**

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesamtüberleben</b> (Datenschnitt vom 14. Juli 2021)					
	496	n. e. 23 (4,6)	498	n. e. 43 (8,6)	0,52 [0,31; 0,86] 0,011

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-71) und dem Addendum (A22-128) sofern nicht anders indiziert.

<sup>2</sup> Die in der Studie KEYNOTE 564 durchgeführten Untersuchungen im Placebo-Arm werden als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Beobachtenden Abwartens gewertet.

**Morbidität**

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Rezidive</b> (Datenschnitt vom 14. Juli 2021) (gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt)					
Rezidivrate <sup>a</sup>	496	– 114 (23,0)	498	– 169 (33,9)	RR: 0,68 [0,55;0,83] < 0,001 <sup>b</sup>
Lokalrezidiv	496	– 17 (3,4)	498	– 32 (6,4)	–
Fernmetastasen	496	– 91 (18,3)	498	– 134 (26,9)	–
Tod	496	– 6 (1,2)	498	– 3 (0,6)	–
krankheitsfreies Überleben	496	n. e. 114 (23,0)	498	n. e. 169 (33,9)	0,63 [0,50; 0,80] < 0,001
<b>Rezidive</b> (Datenschnitt vom 14. Juli 2022) - Ergänzende Darstellung (gemäß BICR)					
Rezidivrate <sup>a</sup>	477 <sup>b</sup>	– 117 (24,5 <sup>b</sup> )	469 <sup>b</sup>	– 141 (30,1 <sup>b</sup> )	RR: 0,82 [0,66; 1,01] 0,058 <sup>b</sup>
krankheitsfreies Überleben	496	n. e. 117 (23,6)	498	n. e. 141 (28,3)	0,78 [0,61; 0,99] 0,043
Ereignisrate (Rezidiv-/Progressionsrate) <sup>c</sup>	496 <sup>b</sup>	– 133 (26,8)	498 <sup>b</sup>	– 167 (33,5)	RR: 0,80 [0,66; 0,97] 0,022 <sup>b</sup>
ereignisfreies Überleben <sup>c</sup>	496	– 133 (26,8)	498	– 167 (33,5)	0,75 [0,60; 0,94] 0,013

Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert
<b>Symptomatik</b>							
<b>FKSI-DRS<sup>d</sup> (Datenschnitt vom 14. Dezember 2020)</b>							
	423	32,86 (3,50)	-1,26 (0,18)	440	32,83 (3,46)	-0,58 (0,18)	-0,68 [-1,06; -0,30] k. A. SMD <sup>b</sup> : -0,24 [-0,37; -0,10]
<b>Symptomskalen des EORTC QLQ-C30<sup>e</sup> (Datenschnitt vom 14. Dezember 2020)</b>							
Erschöpfung	426	18,70 (18,98)	6,45 (0,90)	443	18,76 (18,35)	3,86 (0,88)	2,59 [0,71; 4,47] k. A. SMD <sup>b</sup> : 0,18 [0,05; 0,32]
Übelkeit und Erbrechen	426	2,03 (7,57)	2,12 (0,45)	443	2,14 (8,53)	0,90 (0,44)	1,23 [0,30; 2,15] k. A. SMD <sup>b</sup> : 0,18 [0,04; 0,31]
Schmerzen	426	15,85 (21,36)	3,48 (0,94)	443	13,96 (17,84)	2,24 (0,92)	1,24 [-0,71; 3,20] k. A.
Dyspnoe	426	9,00 (18,43)	5,37 (0,89)	443	8,43 (16,91)	2,86 (0,88)	2,51 [0,65; 4,38] k. A. SMD <sup>b</sup> : 0,18 [0,05; 0,31]
Schlaflosigkeit	426	18,23 (24,92)	3,54 (1,12)	443	21,22 (26,17)	1,82 (1,11)	1,71 [-0,64; 4,06] k. A.
Appetitverlust	426	5,56 (15,10)	2,77 (0,74)	443	5,49 (14,27)	-0,28 (0,73)	3,05 [1,51; 4,60] k. A. SMD <sup>b</sup> : 0,26 [0,13; 0,40]

(Fortsetzung)

Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert
Verstopfung	426	8,61 (17,68)	0,95 (0,84)	443	7,98 (16,68)	0,69 (0,82)	0,27 [-1,48; 2,01] k. A.
Diarrhö	426	4,30 (11,87)	3,97 (0,78)	443	3,99 (11,06)	3,37 (0,76)	0,60 [-1,01; 2,22] k. A.
<b>Gesundheitszustand</b> (Datenschnitt vom 14. Dezember 2020)							
EQ-5D-5L VAS <sup>c</sup>	436	84,07 (13,99)	-3,52 (0,66)	454	83,22 (14,48)	-2,44 (0,65)	-1,08 [-2,47; 0,30] k. A.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert
<b>Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30<sup>d</sup></b> (Datenschnitt vom 14. Dezember 2020)							
globaler Gesundheitsstatus	426	79,28 (18,56)	-5,52 (0,84)	443	77,29 (17,36)	-2,07 (0,83)	-3,45 [-5,20; -1,69] k. A. SMD <sup>b</sup> : -0,26 [-0,39; -0,13]
körperliche Funktion	426	88,69 (14,89)	-2,91 (0,61)	443	88,88 (13,82)	-1,45 (0,60)	-1,46 [-2,73; -0,18] k. A. SMD <sup>b</sup> : -0,15 [-0,29; -0,02]

(Fortsetzung)

Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert
Rollenfunktion	426	87,95 (19,92)	-4,42 (0,92)	443	87,92 (19,07)	-2,11 (0,90)	-2,31 [-4,22; -0,39] k. A. SMD <sup>b</sup> : -0,16 [-0,29; -0,03]
emotionale Funktion	426	85,04 (17,60)	-3,10 (0,83)	443	84,41 (17,83)	-0,99 (0,82)	-2,11 [-3,86; -0,37] k. A. SMD <sup>b</sup> : -0,16 [-0,29; -0,03]
kognitive Funktion	426	91,67 (13,44)	-4,55 (0,78)	443	90,44 (14,80)	-2,72 (0,77)	-1,83 [-3,46; -0,19] k. A. SMD <sup>b</sup> : -0,15 [-0,28; -0,02]
soziale Funktion	426	90,26 (17,14)	-4,34 (0,88)	443	88,68 (18,90)	-1,01 (0,86)	-3,33 [-5,17; -1,50] k. A. SMD <sup>b</sup> : -0,24 [-0,37; -0,11]

### Nebenwirkungen

(Datenschnitt vom 14. Juli 2021)

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)<sup>f</sup> (ergänzend dargestellt)</b>					
	488	470 (96,3)	496	453 (91,3)	–

(Fortsetzung)

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>f</sup></b>					
	488	101 (20,7)	496	57 (11,5)	1,80 [1,33; 2,43] < 0,001
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>f</sup></b>					
	488	157 (32,2)	496	88 (17,7)	1,81 [1,44; 2,28] < 0,001
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>f</sup></b>					
	488	103 (21,1)	496	11 (2,2)	9,52 [5,18; 17,50] < 0,001
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	488	k. A.	496	k. A.	–
Immunvermittelte SUEs	488	42 (8,6)	496	1 (0,2)	42,69 [5,90; 308,94] < 0,001
Immunvermittelte schwere UEs	488	45 (9,2)	496	3 (0,6)	15,25 [4,77; 48,73] < 0,001
endokrine Erkrankungen (schweres UE, SOC)	488	12 (2,5)	496	1 (0,2)	12,20 [1,59; 93,44] 0,002
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schweres UE, SOC)	488	10 (2,0)	496	2 (0,4)	5,08 [1,12; 23,07] 0,019
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schweres UE, SOC)	488	24 (4,9)	496	9 (1,8)	2,71 [1,27; 5,77] 0,010

(Fortsetzung)

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
Untersuchungen (schweres UE, SOC)	488	27 (5,5)	496	4 (0,8)	6,86 [2,42; 19,46] < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schweres UE, SOC)	488	26 (5,3)	496	14 (2,8)	1,89 [1,00; 3,57] 0,047

<sup>a</sup> Einzelkomponenten sind – sofern vorhanden – in den darunterliegenden Zeilen dargestellt; da in die Rezidivrate (gesamt) jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse eingehen, wird auf die Darstellung von Effektschätzern der Einzelkomponenten verzichtet

<sup>b</sup> Berechnung des IQWiG (RR, KI, p-Wert, SMD)

<sup>c</sup> Der Endpunkt ereignisfreies Überleben basiert auf den Bewertungen eines BICR. Er umfasst die Ereignisse Rezidiv (lokales Rezidiv oder Fernmetastasen) bei zu Baseline tumorfreien Patientinnen und Patienten oder Krankheitsprogression bei Patientinnen und Patienten, die zu Baseline zwar durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt, nicht aber durch das BICR als tumorfrei eingeschätzt wurden, oder Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung des Krankheitsstatus zu Baseline erfolgte auf Grundlage von Baseline-Scans.

<sup>d</sup> Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus 0 bis 100, EQ- 5D VAS 0 bis 100, FKSI-DRS 0 bis 36).

<sup>e</sup> Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).

<sup>f</sup> Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“).

Verwendete Abkürzungen:

BICR = Blinded Independent Central Review; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; 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; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PT = bevorzugter Begriff; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g); SOC = Systemorganklasse; vs. = versus

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

Erwachsene mit Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer Nephrektomie oder nach einer Nephrektomie und Resektion von metastasierten Läsionen ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten besteht; adjuvante Behandlung

ca. 1518-1973 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: 3. Januar 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte Innere Medizin und Nephrologie 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.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer Nephrektomie oder nach einer Nephrektomie und Resektion von metastasierten Läsionen ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten besteht; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	85 997,44 € - 91 372,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8 - 17	800 € - 1 700 €

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen eingesetzt werden können:

Erwachsene mit Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer Nephrektomie oder nach einer Nephrektomie und Resektion von metastasierten Läsionen ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten besteht; adjuvante Behandlung

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

#### **II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2023 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken