

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:
Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR, nach
Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie)

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 19. Januar 2023 (BAnz AT 13.03.2023 B7) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 19. Januar 2023 zu dem Anwendungsgebiet „Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

Beschluss vom: 19. Januar 2023

In Kraft getreten am: 19. Januar 2023

BAnz AT TT. MM JJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. April 2022):

Keytruda ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt:

- zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR); nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von:

- 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) mit oder ohne Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab
- 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) mit oder ohne Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX) mit oder ohne Bevacizumab
- Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin (CAPOX) mit oder ohne Bevacizumab
- 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure mit oder ohne Bevacizumab
- Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab
- Irinotecan als Monotherapie
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- Trifluridin/Tipiracil
- Irinotecan in Kombination mit Cetuximab (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)

- Encorafenib in Kombination mit Cetuximab (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E Mutation)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR); nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
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		

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

ca. 350 – 1470 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):

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG, sofern nicht anders indiziert.

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Pembrolizumab sollte das Vorliegen einer hochfrequenten Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H); nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Pembrolizumab Monotherapie</i>	
Pembrolizumab	93 522,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab</i>	
<i>FOLFOX 4</i>	
Oxaliplatin	4 549,32 €
Folinsäure	3 524,48 €
5-Fluorouracil	956,64 €
FOLFOX 4 gesamt	9 030,44 €
Bevacizumab	36 673,11 € - 73 346,22 €
FOLFOX 4 + Bevacizumab gesamt	45 703,55 € - 82 376,66 €
<i>FOLFOX 6</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Oxaliplatin	4 549,32 €
Folinsäure	3 318,46 €
5-Fluorouracil	538,44 €
FOLFOX 6 gesamt	8 406,22 €
<i>FOLFIRI (5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan) ± Bevacizumab oder Afibercept oder Ramucirumab oder Cetuximab oder Panitumumab</i>	
<i>FOLFIRI</i>	
Irinotecan	16 956,91 €
Folinsäure	7 201,41 €
5-Fluorouracil	1 171,11 €
FOLFIRI gesamt	25 329,43 €
Bevacizumab	36 673,11 €
FOLFIRI + Bevacizumab gesamt	62 002,54 €
Afibercept	38 528,82 €
FOLFIRI + Afibercept gesamt	63 858,25 €
Ramucirumab	71 322,95 €
FOLFIRI + Ramucirumab gesamt	96 652,38 €
Cetuximab	73 689,30 €
FOLFIRI + Cetuximab gesamt	99 018,74 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	nicht bezifferbar
Panitumumab	78 746,05 €
FOLFIRI + Panitumumab gesamt	104 075,48 €
<i>5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab</i>	
Folinsäure	7 617,34 €
5-Fluorouracil	2 080,69 €
5-Fluorouracil + Folinsäure gesamt	9 698,03 €
Bevacizumab	36 673,11 €
5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab gesamt	46 371,14 €
<i>Capecitabin ± Bevacizumab</i>	
Capecitabin	2 785,32 €
Bevacizumab	36 928,02 €
Capecitabin + Bevacizumab gesamt	39 713,34 €
<i>CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin) ± Bevacizumab</i>	
<i>CAPOX</i>	
Oxaliplatin	4 279,52 €
Capecitabin	1 052,34 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
CAPOX gesamt	5 331,86 €
Bevacizumab	36 928,02 €
CAPOX + Bevacizumab gesamt	42 259,88 €
<i>Irinotecan ± Cetuximab</i>	
Irinotecan	22 025,96 €
Cetuximab	73 689,30 €
Irinotecan + Cetuximab gesamt	95 715,26 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung (Cetuximab)	nicht bezifferbar
<i>Trifluridin/Tipiracil</i>	
Trifluridin/Tipiracil	42 234,96 €
<i>Cetuximab</i>	
Cetuximab	73 689,30 €
<i>Panitumumab</i>	
Panitumumab	78 746,05 €
<i>Encorafenib + Cetuximab</i>	
Encorafenib	51 981,04 €
Cetuximab	73 689,30 €
Encorafenib + Cetuximab gesamt	125 670,34 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	nicht bezifferbar

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 – 17,4	870 € - 1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
FOLFOX 4					

Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	12	1 200,00 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	100 €	2	24	2 400,00 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	24	2 400,00 €
FOLFOX 6					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	12	1 200,00 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	100 €	1	12	1 200,00 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	12	1 200,00 €
FOLFIRI					
Irinotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	26,1	2 610,00 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	100 €	1	26,1	2 610,00 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	26,1	2 610,00 €
CAPOX					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	100 €	1	17,4	1 740,00 €

	parenteralen Zubereitung				
5-Fluorouracil (de Gramont)					
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösungen	100 €	2	52,2	5 220,00 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	52,2	5 220,00 €
Kombinations- und Monotherapien					
Bevacizumab (14- Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	26,1	2 610,00 €
Bevacizumab (21- Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740,00 €
Ramucirumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	26,1	2 610,00 €
Aflibercept	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	26,1	2 610,00 €
Irinotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740,00 €
Cetuximab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	52,1	5 220,00 €
Panitumumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	26,1	2 610,00 €

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 Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie eingesetzt werden können:

Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H); nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie

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 veröffentlicht.

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken