

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: Magenkarzinom
mit MSI-H oder dMMR, vorbehandelt)**

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 T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) 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: „als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit MSI-H oder einer dMMR und 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“ 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 25. April 2022):

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:

- nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

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

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:

- nicht resezierbares oder metastasierendes Magenkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Trifluridin/Tipiracil

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
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 061: Pembrolizumab vs. Paclitaxel

Studiendesign: randomisiert, offen

Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung

Herangezogener Datenschnitt: 10. Juni 2021

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-77) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		Paclitaxel		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 ^a
Gesamtüberleben					
	11	n. e. [6,1; n. b.] 5 (45,5)	10	8,9 [1,6; 16,7] 9 (90,0)	0,25 [0,08; 0,80] 0,020

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab		Paclitaxel		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
Progressionsfreies Überleben (PFS)^{b,c}					
	11 ^d	18,3 ^e [1,1; -] 8 (72,7)	10 ^d	3,6 ^e [1,6; 16,7] 9 (90,0)	0,44 [0,16; 1,19] ^f 0,105 ^{f,g}
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^h					
keine verwertbaren Daten					
Symptomatik (EORTC QLQ-STO22)^h					
keine verwertbaren Daten					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^h					
keine verwertbaren Daten					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30^h
keine verwertbaren Daten

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab		Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	11	0,9 [0,1; 10,7] 11 (100)	10	2,2 [0,1; 6,0] 9 (90,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	11	n. e. [3,3; n. b.] 5 (45,5)	10	n. e. [9,4; n. b.] 2 (20,0)	2,59 [0,50; 13,41] 0,256
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	11	n. e. [2,1; n. b.] 5 (45,5)	10	n. e. [1,0; n. b.] 3 (30,0)	1,60 [0,38; 6,68] 0,523
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	11	n. e. 0 (0)	10	n. e. [12,3; n. b.] 1 (10,0)	-; 0,289
spezifische UE					
keine verwertbaren Daten					
<p>^a HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell (unstratifiziert, unadjustiert); im Falle von 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm Score-Test.</p> <p>^b Daten aus: Dossier zu Pembrolizumab Modul 4C vom 18.07.2022.</p> <p>^c primäre Analyse nach BIRC.</p> <p>^d Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie.</p> <p>^e Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten.</p> <p>^f Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate.</p> <p>^g Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme).</p> <p>^h Auswertungen liegen nur zum Datenschnitt vom 26.10.2017 vor.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: BICR = Blinded Independent Central Review; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-STO22 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22; EQ-5D = EuroQoL-5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; 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; PT = Preferred Term; VAS = Visuelle Analogskala; vs. = versus</p>					

- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien

Es liegen keine geeigneten 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	n. b.	Es liegen keine bewertbaren 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

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie

ca. 60 – 80 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien

ca. 20 – 30 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/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 Magenkarzinom 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

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	93 522,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ²	

² Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (Monotherapie) sind jedoch nicht im Anwendungsgebiet zugelassen, weshalb diese Kosten nicht dargestellt werden.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<i>Ramucirumab – Kombination mit Paclitaxel</i>	
Ramucirumab	71 049,68 €
Paclitaxel	18 195,84 €
Gesamt	89 245,52 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	479,61 €
<i>Ramucirumab – Monotherapie</i>	
Ramucirumab	71 322,95 €

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

- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	93 522,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Trifluridin/Tipiracil	42 234,96 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 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
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 - 17,4	870 € - 1 740 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	39,0	3 900 €
Ramucirumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1 - 2	26,0 - 26,1	2 600 € - 2 610 €

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 des nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie eingesetzt werden können:

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien
 - 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 Internetseite 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