

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: Adenokarzinom
des Magens oder des gastroösophagealen
Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 1 , HER2+, Erstlinie,
Kombination mit Trastuzumab und Fluoropyrimidin- und
Platin-basierter Chemotherapie)

Vom 20. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 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 20. Juni 2024 (BAnz AT 18.07.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 02. Februar 2023 nach Nummer. 5 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

Beschluss vom: 20. Juni 2024

In Kraft getreten am: 20. Juni 2024

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2023):

KEYTRUDA ist in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juni 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie:

- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin
oder
- Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Cisplatin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie gegenüber Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-01), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied in den Endpunkten SUE und schwere UE. Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie zu spezifischen UE 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 Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie KEYNOTE-811: Pembrolizumab + Trastuzumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie* versus Trastuzumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie*

(* 5-Fluorouracil + Cisplatin (FP), Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) und S-1 (Fixkombination aus Tegafur, Gimeracil und Oteracil) und Oxaliplatin).

Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) und Chemotherapie-Regime FP: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP versus Trastuzumab + FP.

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention versus Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^a <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^a <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
	47	16,4 [10,2; 20,1] 40 (85,1)	43	11,2 [8,2; 15,3] 38 (88,4)	0,77 [0,50; 1,21] 0,260

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention versus Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)					
<i>keine geeigneten Daten^c</i>					
Symptomatik (EORTC QLQ-STO22)					
<i>keine geeigneten Daten^c</i>					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
<i>keine geeigneten Daten^c</i>					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention versus Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30					
<i>keine geeigneten Daten^c</i>					

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention versus Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	47	0,1 [0,1; 0,3] ^d 46 (97,9)	42	0,2 [0,1; 0,3] ^d 42 (100,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	47	13,3 [5,3; n.b.] ^d 23 (48,9)	42	12,6 [4,5; n.b.] ^d 79 (56,4)	0,88 [0,48; 1,60] 0,673
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	47	2,3 [1,1; 3,7] ^d 39 (83,0)	42	2,4 [1,4; 6,7] ^d 28 (66,7)	1,37 [0,84; 2,22] 0,209
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
<i>Keine geeigneten Daten^e</i>					
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Herzerkrankungen (SOC, schwere UE; CTCAE-Grad ≥ 3)					
	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Immunvermittelte UE (ergänzend dargestellt) ^f					
	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-
immunvermittelte SUE (PT-Sammlung) ^f					
	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
immunvermittelte schwere UE (PT-Sammlung; CTCAE-Grad ≥ 3) ^f					
	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
weitere spezifische UE					
<i>Keine geeigneten Daten^e</i>					
a. Kaplan-Meier-Schätzung					

- b. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Wald-KI und zweiseitigem Wald-Test, unstratifiziert
- c. Zu diesen Auswertungen legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nur für die von ihm betrachtete Patientenpopulation Angaben zu den Rücklaufzahlen der Fragebögen vor. Diese umfasst alle Patientinnen und Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 1 unabhängig von der erhaltenen Therapie. Da die bewertungsrelevante Teilpopulation (CPS ≥ 1 und FP-Behandlung) nur etwa 15 % dieser Population ausmacht, sind die vorhandenen Angaben zu den Rückläufen für die relevante Teilpopulation nicht aussagekräftig. Somit ist keine Einschätzung zum Anteil fehlender Werte für die bewertungsrelevante Teilpopulation möglich.
- d. Umrechnung von Wochen in Monate; Berechnung des IQWiG
- e. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE geht aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 4 A nicht hervor, ob es sich um Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten oder bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente handelt. Patientinnen und Patienten konnten nach dem Abbruch einzelner Wirkstoffe gemäß Studienprotokoll mit den verbleibenden Wirkstoffen weiterbehandelt werden. Eine alleinige Auswertung zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten ist in der vorliegenden Datensituation (4 Wirkstoffkomponenten im Interventionsarm und 3 Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm) nicht sinnvoll interpretierbar.
- f. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pharmazeutischen Unternehmer-spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AEOSI, Version 23).
- g. Geeignete Auswertungen (Ereigniszeitanalysen) zu UE nach PT und SOC sind für die relevante Teilpopulation nicht vollständig vorhanden, die Auswahl spezifischer UE ist daher nicht möglich.

Verwendete Abkürzungen:

AEOSI = Adverse Events of Special Interest; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-STO22 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22; EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions; FP = 5-Fluorouracil + Cisplatin; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala

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

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); Erstlinientherapie

circa 70 bis 710 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: 12. Juni 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/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 Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs 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.

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 lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin</i>	
Pembrolizumab	97 656,46 €
Trastuzumab	42 462,20 €
5-Fluorouracil	1 794,81 €
Cisplatin	2 274,18 €
Gesamt	144 187,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin</i>	
Trastuzumab	42 462,20 €
Capecitabin	2 085,66 €
Cisplatin	2 274,18 €
Gesamt	46 822,04 €
<i>Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Cisplatin</i>	
Trastuzumab	42 462,20 €
5-Fluoruracil	1 794,81 €
Cisplatin	2 274,18 €
Gesamt	46 531,19 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juni 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin beziehungsweise Patient / Jahr	Kosten/ Patientin beziehungsweise Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin</i>					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 - 17,4	870 € - 1 740 €
Trastuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	87	8 700 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
<i>Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin</i>					
Trastuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	100 €	1	17,4	1 740 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin beziehungsweise Patient / Jahr	Kosten/ Patientin beziehungsweise Patient / Jahr
	parenteralen Zubereitung				
<i>Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Cisplatin</i>					
Trastuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	87	8 700 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juni 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken