

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: Zervixkarzinom (Stadium III bis
IVA), Erstlinie, Kombination mit Radiochemotherapie)

Vom 15. Mai 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Mai 2025 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. März 2025 (BAnz AT 16.06.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 3. April 2025 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

Beschluss vom: 15. Mai 2025

In Kraft getreten am: 15. Mai 2025

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Oktober 2024):

Keytruda ist in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Mai 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine Radiochemotherapie bestehend aus einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) in Kombination mit Cisplatin (Monotherapie), gefolgt von einer Brachytherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Radiochemotherapie gegenüber einer Radiochemotherapie:

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; 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 Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie KEYNOTE A18: Pembrolizumab + Radiochemotherapie versus Placebo + Radiochemotherapie

Relevante Teilpopulation: Patientinnen im Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Radiochemotherapie		Placebo + Radiochemotherapie		Intervention versus 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>	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesamtüberleben					
	296	n. e. 43 (14,5)	305	n. e. 73 (23,9)	0,57 [0,39; 0,83] ^b ; 0,004 ^c

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-110) und dem Addendum (A25-43), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben^d (ergänzend dargestellt)					
	296	n. e. 79 (26,7)	305	n. e. 125 (41,0)	0,57 [0,43; 0,76]; < 0,001

Endpunkt	Pembrolizumab + Radiochemotherapie			Placebo + Radiochemotherapie			Intervention versus Kontrolle
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf MW [95 %-KI]	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert
Symptomatik							
<i>EORTC QLQ-C30^f</i>							
Fatigue	272	30,4 (24,8)	-7,9 [-11,0; -4,8]	283	30,1 (22,9)	-8,3 [-11,4; -5,2]	0,41 [-3,62; 4,45]; 0,841
Übelkeit und Erbrechen	272	8,6 (16,1)	-3,0 [-4,9; -1,1]	283	8,2 (17,6)	-3,7 [-5,7; -1,8]	0,77 [-1,44; 2,99]; 0,492
Schmerzen	272	35,9 (32,1)	-17,1 [-20,6; -13,5]	283	33,3 (28,5)	-14,9 [-18,6; -11,2]	-2,16 [-6,74; 2,41]; 0,353
Dyspnoe	272	10,0 (19,0)	-1,3 [-3,6; 1,1]	283	8,9 (18,0)	-1,6 [-4,0; 0,8]	0,33 [-2,56; 3,22]; 0,822
Schlaflosigkeit	272	30,8 (30,6)	-12,5 [-16,3; -8,8]	283	31,6 (30,0)	-12,1 [-15,9; -8,2]	-0,45 [-5,19; 4,28]; 0,851
Appetitverlust	272	19,3 (25,8)	-9,2 [-12,3; -6,1]	283	21,2 (28,3)	-11,9 [-15,0; -8,7]	2,62 [-0,99; 6,24]; 0,155
Verstopfung	272	23,4 (29,7)	-13,8 [-17,2; -10,4]	283	24,2 (29,6)	-11,1 [-14,5; -7,6]	-2,72 [-6,75; 1,32]; 0,186
Diarrhö	272	5,4 (15,9)	4,9 [2,2; 7,6]	283	6,4 (16,5)	1,1 [-1,7; 3,9]	3,83 [0,27; 7,38]; 0,035 SMD: 0,22 [0,02; 0,42]

EORTC QLQ-CX24 ^f							
Symptom- erleben	272	20,6 (14,7)	-10,7 [-12,5; -9,0]	281	21,1 (15,7)	-10,8 [-12,5; -9,1]	0,06 [-2,04; 2,15]; 0,958
Lymph- ödem	272	4,0 (12,3)	1,7 [-0,8; 4,1]	281	6,7 (17,7)	1,6 [-0,9; 4,1]	0,06 [-3,16; 3,28]; 0,970
periphere Neuro- pathie	272	9,8 (18,1)	7,7 [4,2; 11,2]	281	10,9 (20,9)	4,7 [1,2; 8,3]	2,99 [-1,61; 7,58]; 0,203
Meno- pausale Symptome	272	16,9 (24,8)	2,6 [-1,4; 6,6]	281	17,0 (24,8)	2,0 [-2,1; 6,0]	0,67 [-4,47; 5,81]; 0,798
sexuelle/ vaginale Funktions- fähigkeit	keine verwertbaren Daten						
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^g	272	72,0 (21,3)	9,5 [7,1; 11,9]	281	70,2 (20,1)	7,8 [5,4; 10,2]	1,68 [-1,31; 4,67]; 0,270

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

<i>EORTC QLQ-C30^g</i>							
globaler Gesund- heitsstatus	272	64,5 (23,7)	10,3 [7,4; 13,2]	283	64,1 (21,9)	9,3 [6,3; 12,2]	1,01 [-2,58; 4,60]; 0,581
körperliche Funktion	272	83,8 (18,2)	4,8 [2,5; 7,0]	283	83,4 (18,0)	5,2 [2,9; 7,4]	-0,42 [-3,25; 2,42]; 0,772
Rollen- funktion	272	78,7 (27,2)	5,2 [2,0; 8,5]	283	79,1 (26,0)	6,1 [2,8; 9,4]	-0,88 [-5,01; 3,25]; 0,675
emotionale Funktion	272	73,4 (21,9)	9,9 [7,1; 12,7]	283	72,8 (21,9)	5,4 [2,6; 8,3]	4,50 [0,78; 8,23]; 0,018 SMD: 0,24 [0,04; 0,43]
kognitive Funktion	272	84,4 (20,9)	-0,1 [-2,9; 2,6]	283	87,4 (18,7)	-2,0 [-4,7; 0,8]	1,83 [-1,71; 5,36]; 0,310
soziale Funktion	272	80,7 (23,7)	6,1 [3,1; 9,1]	283	78,0 (24,3)	5,8 [2,8; 8,8]	0,34 [-3,43; 4,10]; 0,861

<i>EORTC QLQ-CX24^g</i>	
sexuelle Aktivität	keine verwertbaren Daten ^h
Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr	keine verwertbaren Daten ^h
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten
Körperbild	keine verwertbaren Daten ^h

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab + Radiochemotherapie		Placebo + Radiochemotherapie		Intervention versus Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^{b,c}
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt) ⁱ					
	295	0,6 [0,4; 0,7] 295 (100,0)	304	0,6 [0,4; 0,6] 302 (99,3)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)ⁱ					
	295	n. e. 100 (33,9)	304	n. e. 99 (32,6)	1,03 [0,78; 1,37]; 0,813
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)ⁱ					
	295	5,3 [4,6; 6,0] 232 (78,6)	304	5,6 [4,9; 6,1] 213 (70,1)	1,15 [0,95; 1,38]; 0,153
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissenⁱ					
	295	n. e. 62 (21,0)	304	n. e. 46 (15,1)	1,39 [0,98; 1,96]; 0,063
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
immunvermittelte schwere UEs ^j	295	n. e. 12 (4,1)	304	n. e. 4 (1,3)	2,96 [0,95; 9,18]; 0,061
Anämie (PT, SUEs)	295	n. e. 13 (4,4)	304	n. e. 3 (1,0)	4,40 [1,25; 15,46]; 0,021

Hypokaliämie (PT, schwere UEs ^j)	295	n. e. 22 (7,5)	304	n. e. 10 (3,3)	2,28 [1,08; 4,81]; 0,031
a für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen: Berechnung des IQWiG von RR, 95 %-KI und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode) b Cox-Proportional-Hazards-Modell c Wald-Test (zweiseitig) d Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) e Anzahl der Patientinnen, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn und im Studienverlauf können auf anderen Patientenzahlen basieren f niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100) g höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand / gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100) h vorgelegte Analysen der Skala sexuelle Aktivität nicht plausibel: Der pU gibt in Modul 4 A an, dass nur wenige Patientinnen sexuell aktiv waren. Die vorgelegten Daten deuten jedoch auf eine hohe sexuelle Aktivität hin. Die Analysen der Skalen Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr sowie Körperbild werden ebenfalls als nicht plausibel eingeschätzt. Ungeachtet dessen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. i Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“) j operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-CX24 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertsdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n = Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SMD = standardisierte Mittelwertsdifferenz; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; PT = bevorzugter Begriff; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala;					

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

Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

circa 750 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: 21. Februar 2025):

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 mit Zervixkarzinom 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie)	
Pembrolizumab	90 059,96 €
Cisplatin	358,60 € – 430,32 €
perkutane Strahlentherapie	3 800,64 € – 4 157,58 €
Brachytherapie ²	1 985,92 € – 7 426,00 €
Gesamt	96 205,12 € – 102 073,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Radiochemotherapie bestehend aus einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) in Kombination mit Cisplatin (Monotherapie), gefolgt von einer Brachytherapie	
Cisplatin	430,32 €
perkutane Strahlentherapie	3 800,64 € – 4 157,58 €
Brachytherapie ²	1 985,92 € – 7 426,00 €
Gesamt	6 216,88 € – 12 013,90 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. April 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

² Die untere Spanne ergibt sich unter Berücksichtigung der intrakavitären Brachytherapie als alleinige Therapie. Die obere Spanne ergibt sich aus der Kombination der intrakavitären und der interstitiellen Brachytherapie.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin / Jahr	Kosten/ Patientin / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie)					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4 (21 -täglich) oder 8,7 (42-täglich)	1 740 € (21 -täglich) oder 870 € (42-täglich)
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	5,0 – 6,0	500 € – 600 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Radiochemotherapie bestehend aus einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) in Kombination mit Cisplatin (Monotherapie), gefolgt von einer Brachytherapie					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6,0	600 €

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 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

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 Unternehmen. 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 15. Mai 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Mai 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken