

# 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: Biliäre Tumore,  
Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin)

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 18. April 2024 (BAnz AT 16.07.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der Fassung des Beschlusses vom 20. Juni 2024 zu dem Anwendungsgebiet: „zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie“ 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 11. Dezember 2023):**

Keytruda ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen 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 biliären Karzinom; Erstlinienbehandlung

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie):**

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

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

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom; Erstlinienbehandlung

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↓↓	Nachteile in den Endpunkten Appetitverlust, Fatigue, Gelbsucht sowie Nebenwirkungen der Behandlung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; im Detail Nachteile und ein Vorteil 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 beziehungsweise relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

### Studie KEYNOTE-966

- Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin
- Studiendesign: doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie
- Ergebnisse basierend auf der globalen Kohorte mit dem finalen Datenschnitt vom 15.12.2022

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-03), sofern nicht anders indiziert.

### Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin		Cisplatin + Gemcitabin		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>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>c</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamt-überleben	533	12,7 [11,5; 13,6] 414 (77,7)	536	10,9 [9,9; 11,6] 443 (82,6)	0,83 [0,72; 0,95] 0,007 AD: + 1,8 Monate

### Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin		Cisplatin + Gemcitabin		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>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>c</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>d</sup></b>					
PFS nach BICR	533	6,5 [5,7; 6,9] 428 (80,3)	536	5,6 [4,9; 6,6] 448 (83,6)	0,87 [0,76; 0,99] 0,035 AD: + 0,9 Monate
<b>Symptomatik</b>					
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung <sup>e</sup> )					
Fatigue	489	1,45 [1,41; 1,64] 364 (74,4)	496	1,48 [1,41; 2,10] 371 (74,8)	1,02 [0,88; 1,18] 0,810
Übelkeit und Erbrechen	489	2,60 [2,10; 3,22] 301 (61,6)	496	2,60 [2,14; 3,02] 315 (63,5)	0,95 [0,81; 1,12] 0,570
Schmerz	489	4,17 [3,48; 5,42] 285 (58,3)	496	3,81 [2,99; 4,40] 304 (61,3)	0,91 [0,77; 1,07] 0,241

(Fortsetzung)

Dyspnoe	489	4,83 [3,78; 5,65] 264 (54,0)	496	4,40 [3,45; 6,21] 273 (55,0)	0,95 [0,80; 1,12] 0,534
Schlaflosigkeit	489	5,29 [3,94; 6,93] 251 (51,3)	496	5,78 [4,63; 8,77] 242 (48,8)	1,08 [0,90; 1,29] 0,407
Appetitverlust	489	3,71 [2,79; 4,44] 286 (58,5)	496	4,40 [3,88; 5,62] 264 (53,2)	1,19 [1,00; 1,40] 0,047 AD: - 0,7 Monate
Verstopfung	489	3,15 [2,73; 4,17] 273 (55,8)	496	3,06 [2,33; 4,80] 276 (55,6)	1,0 [0,86; 1,20] 0,846
Diarrhö	489	10,65 [7,62; 14,78] 195 (39,9)	496	11,93 [8,77; 18,17] 191 (38,5)	1,03 [0,84; 1,26] 0,804
EORTC QLQ-BIL21 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung <sup>e</sup> )					
Schmerzen	482	8,58 [6,47; 10,74] 212 (44,0)	490	9,17 [6,97; 11,93] 212 (43,3)	1,02 [0,84; 1,24] 0,838
Fatigue	482	1,51 [1,41; 2,07] 350 (72,6)	490	2,10 [1,64; 2,69] 338 (69,0)	1,18 [1,01; 1,37] 0,033 AD: - 0,6 Monate
Gelbsucht	482	4,17 [3,38; 5,32] 275 (57,1)	490	5,13 [3,65; 6,74] 246 (50,2)	1,22 [1,02; 1,45] 0,027 AD: - 1,0 Monate
Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme	482	3,78 [3,48; 4,93] 282 (58,5)	490	4,37 [3,48; 5,32] 269 (54,9)	1,10 [0,93; 1,30] 0,288
Nebenwirkung der Behandlung	482	1,41 [1,35; 1,68] 342 (71,0)	490	1,84 [1,45; 2,27] 329 (67,1)	1,17 [1,01; 1,37] 0,039 AD: - 0,4 Monate
Schwierigkeiten mit der Drainage	482	n. e. 105 (21,8)	490	n. e. [24,41; n. e.] 109 (22,2)	1,00 [0,76; 1,31] 0,995

(Fortsetzung)

<b>Gesundheitszustand</b>					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung <sup>f</sup> )					
	491	6,51 [4,86; 9,43] 231 (47,0)	500	8,31 [6,44; 9,36] 234 (46,8)	1,07 [0,89; 1,29] 0,453

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin		Cisplatin + Gemcitabin		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>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>c</sup>
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung <sup>g</sup> )					
globaler Gesundheitsstatus	489	3,52 [2,79; 4,40] 297 (60,7)	469	2,99 [2,50; 3,71] 310 (62,5)	0,91 [0,77; 1,06] 0,227
körperliche Funktion	489	3,48 [2,83; 3,94] 320 (65,4)	469	2,92 [2,69; 3,48] 325 (65,5)	0,97 [0,83; 1,14] 0,733
Rollenfunktion	489	2,33 [2,07; 2,79] 328 (67,1)	496	2,20 [1,87; 2,73] 346 (69,8)	0,93 [0,80; 1,08] 0,361
emotionale Funktion	489	5,55 [4,27; 8,12] 245 (50,1)	496	6,47 [5,26; 9,89] 225 (45,4)	1,20 [1,00; 1,44] 0,052
kognitive Funktion	489	3,25 [2,56; 3,71] 294 (60,1)	496	3,09 [2,76; 3,52] 316 (63,7)	0,93 [0,79; 1,09] 0,363
soziale Funktion	489	2,17 [2,07; 2,79] 327 (66,9)	496	2,27 [2,10; 2,79] 328 (66,1)	0,99 [0,85; 1,15] 0,891
EORTC QLQ-BIL21 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung <sup>e</sup> )					
Angst <sup>h</sup>	482	5,62 [4,83; 7,59] 253 (52,5)	490	8,12 [5,62; 9,79] 227 (46,3)	1,18 [0,99; 1,42] 0,069

(Fortsetzung)

Sorge um Gewichtsverlust <sup>h</sup>	482	11,24 [7,56; n. e.] 199 (41,3)	490	10,61 [7,56; 15,70] 205 (41,8)	1,02 [0,84; 1,25] 0,808
---------------------------------------	-----	--------------------------------------	-----	--------------------------------------	-------------------------------

**Nebenwirkungen<sup>i</sup>**

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin		Cisplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>j</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	529	524 (99,1)	534	532 (99,6)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	529	276 (52,2)	534	263 (49,3)	1,06 [0,94; 1,19] 0,530
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	529	451 (85,3)	534	449 (84,1)	1,01 [0,96; 1,07] 0,683
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	529	138 (26,1)	534	122 (22,8)	1,14 [0,92; 1,41] 0,248
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	529	117 (22,1)	534	69 (12,9)	-
Immunvermittelte SUEs	529	31 (5,9)	534	18 (3,4)	1,74 [0,98; 3,07] 0,054
Immunvermittelte schwere UEs <sup>k</sup>	529	38 (7,2)	534	21 (3,9)	1,83 [1,09; 3,07] 0,021
Ausschlag (PT, UE)	529	90 (17,0)	534	49 (9,2)	1,85 [1,34; 2,57] < 0,001

(Fortsetzung)

Herzerkrankungen (SOC, SUE)	529	19 (3,6)	534	7 (1,3)	2,74 [1,16; 6,46] 0,017
Fieber (PT, SUE)	529	30 (5,7)	534	12 (2,2)	2,52 [1,31; 4,88] 0,004
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, SUE)	529	11 (2,1)	534	1 (0,2)	11,10 [1,44; 85,70] 0,004
Leberabszess (PT, schweres UE <sup>k</sup> )	529	4 (0,8)	534	12 (2,2)	0,34 [0,11; 1,04] 0,047

<sup>a</sup> Effektschätzer und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien oder nicht), Krankheitsstatus (metastasierend oder lokal fortgeschritten) und Entstehungsort (hepatisch, extrahepatisch und Gallenblase). In den Strata zum lokal fortgeschrittenen Krankheitsstatus wurden die Merkmalsausprägungen zum Entstehungsort „Gallenblase“ und „extrahepatisch“ zusammengefasst.

<sup>b</sup> Wald-Test

<sup>c</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>d</sup> Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

<sup>e</sup> Eine Zunahme um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

<sup>f</sup> Eine Abnahme um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

<sup>g</sup> Eine Abnahme um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

<sup>h</sup> Diese Skala wurde abweichend vom Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht der Symptomatik, sondern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

<sup>i</sup> Die MedDRA Begriffe (PTs) Progression einer Neubildung, Progression einer bösartigen Neubildung und Progression einer Erkrankung gingen nicht in die Auswertung ein.

<sup>j</sup> unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1)). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

<sup>k</sup> Operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; PT = Bevorzugter Begriff; QLQ-BIL21 = Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gall Bladder specific Module 21; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus



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

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom; Erstlinienbehandlung

circa 1 480 bis 2 180 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: 29. Mai 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/keytruda-epar-medicine-overview\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/keytruda-epar-medicine-overview_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit biliären Tumoren 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:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom; Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin	
Pembrolizumab	97 656,46 €
Gemcitabin	6 387,54 €
Cisplatin	1 430,98 €
Gesamt:	105 474,97 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	657,16 € - 843,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)	
Gemcitabin	2 936,80 €
Cisplatin	657,92 €
Gesamt:	3 594,72 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	345,10 € - 442,84 €

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

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 in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	34,8	3 480 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	34,8	3 480 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	16	1 600 €

Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	16	1 600 €
------------	---	-------	---	----	---------

**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 mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom; Erstlinienbehandlung

- 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken