

# 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: nicht-kleinzelliges  
Lungenkarzinom, adjuvante Therapie, nach vorheriger  
Chemotherapie)

Vom 17. Oktober 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 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 19. September 2024 (BAnz AT 08.11.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 20. Juni 2024 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

## **Pembrolizumab**

Beschluss vom: 17. Oktober 2024  
In Kraft getreten am: 17. Oktober 2024  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Oktober 2023):**

Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Oktober 2024):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Beobachtendes Abwarten

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE. 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 091

- Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo<sup>2</sup>
- Studiendesign: dreifach verblindete, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie
- Relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 091: Patientinnen und Patienten mit vorheriger Chemotherapie
- Ergebnisse basieren auf dem dritten Datenschnitt vom 24.01.2023

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-47), sofern nicht anders indiziert.

<sup>2</sup> Die in der Studie KEYNOTE 091 durchgeführten Untersuchungen im Placebo-Arm werden als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Beobachtenden Abwartens gewertet.

### Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	506	n. e. 113 (22,3)	504	n. e. 138 (27,4)	0,79 [0,62; 1,01] 0,064

### Morbidität

<b>Rezidive</b>					
Rezidivrate	506	- 225 (44,5)	504	- 262 (52,0)	RR: 0,86 [0,75; 0,97] <sup>c</sup> 0,018 AD: - 7,5 %
Todesfall	506	- 30 (5,9)	504	- 18 (3,6)	-
Fernmetastasen	506	- 74 (14,6)	504	- 96 (19,0)	-
Lokoregionäres Rezidiv	506	- 51 (10,1)	504	- 72 (14,3)	-
Lokoregionäres Rezidiv und Fernmetastasen	506	- 31 (6,1)	504	- 40 (7,9)	-
Neue Malignität	506	- 34 (6,7)	504	- 32 (6,3)	-
Nicht krankheitsfrei zu Studienbeginn	506	- 5 (1,0)	504	- 4 (0,8)	-
Krankheitsfreies Überleben <sup>d</sup>	506	53,8 [46,2; 70,4] 225 (44,5)	504	40,5 [32,9; 47,4] 262 (52,0)	0,76 [0,64; 0,91] 0,003 AD: + 13,3 Monate

Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>e</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf MW <sup>f</sup> (SE)	N <sup>e</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf MW <sup>f</sup> (SE)	MD [95 %-KI] <sup>f</sup>
<b>Symptomatik</b>							
EORTC QLQ-C30 <sup>g</sup>							
Fatigue	472	30,0 (22,6)	-3,7 (1,1)	492	30,5 (22,1)	-5,0 (1,1)	1,21 [-0,69; 3,12]
Übelkeit und Erbrechen	472	6,0 (14,1)	-2,0 (0,5)	492	6,7 (14,8)	-2,7 (0,5)	0,68 [-0,25; 1,60]
Schmerzen	473	15,6 (20,2)	0,5 (1,1)	493	16,2 (20,5)	0,4 (1,2)	0,09 [-1,93; 2,10]
Dyspnoe	466	29,3 (26,6)	-5,0 (1,2)	490	32,0 (28,2)	-6,1 (1,2)	1,05 [-1,11; 3,21]
Schlaflosigkeit	471	19,5 (26,2)	-0,0 (1,2)	492	20,1 (27,1)	0,3 (1,3)	-0,29 [-2,48; 1,90]
Appetitverlust	469	10,7 (19,5)	-2,3 (1,0)	489	14,1 (23,1)	-4,5 (1,0)	2,23 [0,45; 4,00] SMD: 0,11 [0,02; 0,20]
Verstopfung	473	13,7 (24,3)	-2,6 (1,0)	492	12,0 (22,0)	-3,6 (1,0)	0,98 [-0,76; 2,72]
Diarrhö	468	6,4 (15,8)	2,3 (0,8)	490	5,9 (15,2)	1,1 (0,9)	1,25 [-0,25; 2,75]
EORTC QLQ-LC13 <sup>g</sup>							
Dyspnoe	465	24,0 (19,0)	-1,5 (0,9)	484	24,9 (20,1)	-2,2 (0,9)	0,75 [-0,89; 2,39]
Husten	471	26,3 (23,9)	-3,6 (1,1)	488	26,9 (23,5)	-3,7 (1,1)	0,16 [-1,79; 2,11]
Hämoptoe	470	0,3 (3,8)	0,2 (0,2)	488	0,6 (5,8)	0,1 (0,2)	0,09 [-0,29; 0,47]

Mundschmerzen	470	4,2 (13,9)	0,3 (0,6)	488	5,1 (15,1)	-0,5 (0,7)	0,76 [-0,38; 1,90]
Dysphagie	470	4,4 (13,6)	0,3 (0,6)	487	3,7 (12,3)	0,1 (0,6)	0,21 [-0,80; 1,22]
Periphere Neuropathie	469	14,7 (23,6)	3,9 (1,3)	484	16,9 (27,2)	3,1 (1,4)	0,84 [-1,56; 3,25]
Alopezie	466	26,4 (33,0)	-19,9 (0,8)	484	26,5 (33,0)	-20,6 (0,8)	0,65 [-0,74; 2,05]
Schmerzen (Brust)	467	13,6 (20,9)	-2,9 (0,9)	485	13,8 (22,3)	-2,6 (0,9)	-0,21 [-1,85; 1,42]
Schmerzen (Arm/Schulter)	466	10,3 (19,9)	4,0 (1,1)	486	12,3 (21,2)	2,9 (1,1)	1,04 [-0,88; 2,95]
Schmerzen (andere)	450	14,0 (22,6)	2,0 (1,2)	466	16,8 (26,3)	1,3 (1,3)	0,69 [-1,54; 2,92]
<b>Gesundheitszustand</b>							
EQ-5D VAS <sup>h</sup>							
	457	74,6 (17,0)	0,5 (0,9)	472	72,8 (16,4)	1,3 (0,9)	-0,82 [-2,41; 0,76]

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 <sup>h</sup>							
globaler Gesundheitsstatus	467	68,9 (18,9)	1,8 (0,9)	492	66,0 (19,8)	3,3 (1,0)	-1,57 [-3,25; 0,11]
körperliche Funktion	472	80,6 (16,3)	1,0 (0,8)	494	79,7 (16,7)	0,8 (0,9)	0,22 [-1,27; 1,71]
Rollenfunktion	471	78,2 (25,1)	1,7 (1,2)	493	77,3 (25,0)	3,4 (1,2)	-1,66 [-3,80; 0,47]
emotionale Funktion	471	82,8 (19,7)	2,4 (0,9)	491	81,7 (20,6)	2,5 (0,9)	-0,03 [-1,69; 1,63]
kognitive Funktion	471	88,9 (17,2)	-1,3 (0,8)	492	87,1 (18,3)	-1,1 (0,9)	-0,14 [-1,65; 1,38]

soziale Funktion	471	82,1 (23,7)	4,3 (1,1)	492	81,5 (22,9)	6,4 (1,2)	-2,07 [-4,14; -0,01] SMD: -0,10 [-0,20; 0,00]
------------------	-----	----------------	--------------	-----	----------------	--------------	--

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)<sup>i</sup></b>					
	495	475 (95,8)	499	454 (91,0)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>i</sup></b>					
	496	127 (25,6)	499	76 (15,2)	1,68 [1,30; 2,17] < 0,001 AD: + 10,4 %
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>ij</sup></b>					
	496	170 (34,3)	499	128 (25,7)	1,34 [1,10; 1,62] 0,003 AD: + 8,6 %
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>i</sup></b>					
	496	103 (20,8)	499	29 (5,8)	3,57 [2,41; 5,29] < 0,001 AD: + 15 %
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt) <sup>j</sup>	496	k. A.	499	k. A.	-
Immunvermittelte SUEs <sup>j</sup>	496	44 (8,9)	499	8 (1,6)	5,53 [2,63; 11,63] < 0,001
Immunvermittelte schwere UEs <sup>j,k</sup>	496	42 (8,5)	499	10 (2,0)	4,23 [2,14; 8,33] < 0,001

endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs)	496	10 (2,0)	499	0 (0)	21,13 [1,24; 359,55] 0,002
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	496	27 (5,4)	499	11 (2,2)	2,47 [1,24; 4,92] 0,008
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs) <sup>k</sup>	496	14 (2,8)	499	1 (0,2)	14,08 [1,86; 106,70] < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) <sup>k</sup>	496	34 (6,9)	499	19 (3,8)	1,80 [1,04; 3,11] 0,033

<sup>a</sup>. Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1-Status (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher)

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

<sup>c</sup>. 95 %-KI: asymptotisch, p-Wert: unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andres et al., 1994

<sup>d</sup>. operationalisiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum 1. Auftreten eines Ereignisses, Einzelkomponenten siehe Rezidivrate

<sup>e</sup>. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

<sup>f</sup>. MMRM der Änderung zu Studienbeginn adjustiert für Wert zu Studienbeginn, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1-Status (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher). Die Erhebungszeitpunkte gehen stetig ins Modell ein. Für die MDs legt der pharmazeutische Unternehmer die gemäß Dossievorlage geforderten p-Werte nicht vor.

<sup>g</sup>. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).

<sup>h</sup>. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand bzw. bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).

<sup>i</sup>. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“).

<sup>j</sup>. Herangezogen wird die vom pharmazeutischen Unternehmer definierte MedDRA PT-Sammlung „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ („AEOSI, Version 23.1“).

<sup>k</sup>. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; 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-LC13 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; EQ-5D VAS = EQ-5D visuelle Analogskala; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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

Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

ca. 2 690 bis 3 200 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. September 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde 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 nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	82 806,40 € - 87 981,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2024)

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
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8-17	800 € - 1 700 €

#### 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 nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

- 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 17. Oktober 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 17. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken