

**Anlage zur Vereinbarung nach § 130b Abs. 1 Satz 1 SGB V**  
**zwischen dem GKV-Spitzenverband und der MSD SHARP & DOHME GMBH**  
**zum Fertigarzneimittel Keytruda® (Wirkstoff Pembrolizumab)**

Keytruda® (Wirkstoff Pembrolizumab) ist seit dem 29.07.2017 als Praxisbesonderheit nach Paragraph 106 SGB V ab dem ersten Behandlungsfall von der Prüfungsstelle (§ 106c SGB V) ausschließlich in dem Anwendungsgebiet bzw. der Patientengruppe mit Zusatznutzen laut G-BA Beschluss vom 02.02.2017 (NSCLC 2L), ab dem 21.02.2018 als Praxisbesonderheit in dem Anwendungsgebiet bzw. der Patientengruppe mit Zusatznutzen laut G-BA Beschluss vom 03.08.2017 (NSCLC 1L), ab dem 15.08.2018 als Praxisbesonderheit in dem Anwendungsgebiet bzw. der Patientengruppe mit Zusatznutzen laut G-BA Beschluss vom 16.03.2018 (Urothelkarzinom 2L), ab dem 01.06.2020 als Praxisbesonderheit in den Anwendungsgebieten bzw. Patientengruppen mit Zusatznutzen laut G-BA Beschluss vom 19.09.2019 (Melanom adjuvant, nicht-plattenepitheliales NSCLC 1L, plattenepitheliales NSCLC 1L) sowie ab dem 15.12.2020 als Praxisbesonderheit in den Anwendungsgebieten bzw. den Patientengruppen mit Zusatznutzen laut G-BA-Beschluss vom 14.05.2020 (Nierenzellkarzinom 1L, Kopf-Hals-Tumore 1L in der Monotherapie und in der Kombinationstherapie) anzuerkennen, solange die MSD Sharp & Dohme GmbH Keytruda® in Deutschland vertreibt. Weitere Anwendungsgebiete oder Erweiterungen des Anwendungsgebietes von Keytruda® sind hiervon nicht umfasst.

Die Anwendungsgebiete mit Zusatznutzen, für die eine Praxisbesonderheit gilt, lauten:

Die Praxisbesonderheit für NSCLC 2L gilt für Patientengruppe 1) des G-BA Beschlusses vom 02.02.2017:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel:  
Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Das Anwendungsgebiet für NSCLC 2L laut Fachinformation (Stand: 12/2020) lautet: Keytruda® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.

Patientengruppen ohne belegten Zusatznutzen, d.h. Patienten für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist, sind ausdrücklich nicht von dieser Praxisbesonderheit umfasst.

Die Praxisbesonderheit für NSCLC 1L gilt für die Patientengruppe des G-BA Beschlusses vom 03.08.2017:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:
  - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus ODER
  - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ODER
  - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:
  - Alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Das Anwendungsgebiet für NSCLC 1L laut Fachinformation (Stand: 12/2020) lautet: KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS]  $\geq 50$  %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

Die Praxisbesonderheit für das lokal fortgeschrittene oder metastasierende Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen (Urothelkarzinom 2L) gilt für die Patientengruppe des G-BA Beschlusses vom 16.03.2018:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vinflunin:  
Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Das Anwendungsgebiet für Urothelkarzinom 2L laut Fachinformation (Stand: 12/2020) lautet: KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.

Die Praxisbesonderheit für die Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen (Melanom adjuvant) gilt für die Patientengruppe des G-BA Beschlusses vom 19.09.2019:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber beobachtendem Abwarten:  
Hinweis für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Das Anwendungsgebiet Melanom adjuvant laut Fachinformation (Stand: 12/2020) lautet: KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

Die Praxisbesonderheit für die Kombinationstherapie mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen (NSCLC 1L Nicht-Plattenepithelhistologie) gilt für die Patientengruppen des G-BA Beschlusses vom 19.09.2019:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Pemetrexed plus Platin-Chemotherapie bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS):  
Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Pembrolizumab als Monotherapie bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von  $\geq 50$  % (TPS):  
Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Das Anwendungsgebiet NSCLC 1L Nicht-Plattenepithelhistologie laut Fachinformation (Stand: 12/2020) lautet:  
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

Die Praxisbesonderheit für die Kombinationstherapie mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen (NSCLC 1L Plattenepithelhistologie) gilt für die Patientengruppe a) des G-BA Beschlusses vom 19.09.2019:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Carboplatin und (nab-) Paclitaxel bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS):  
Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Das Anwendungsgebiet NSCLC 1L Plattenepithelhistologie laut Fachinformation (Stand: 12/2020) lautet:

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.

Die Patientengruppe ohne belegten Zusatznutzen, d.h. Patienten mit einer PD-L1-Expression von  $\geq 50\%$  (TPS), ist ausdrücklich nicht von dieser Praxisbesonderheit umfasst.

Die Praxisbesonderheit für die Kombinationstherapie mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen gilt für alle Patientengruppen des G-BA Beschlusses vom 14.05.2020:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bei nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bei nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Das Anwendungsgebiet Nierenzellkarzinom 1L laut Fachinformation (Stand: 12/2020) lautet: KEYTRUDA® ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen angezeigt.

Die Praxisbesonderheit für die Monotherapie oder die Kombinationstherapie mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (Kopf-Hals-Tumore 1L) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 1$ ) gilt für alle Patientengruppen des G-BA Beschlusses vom 14.05.2020:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Monotherapie gegenüber Cetuximab in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Kombinationstherapie mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie gegenüber Cetuximab in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Das Anwendungsgebiet Kopf-Hals-Tumore 1L laut Fachinformation (Stand: 12/2020) lautet: KEYTRUDA® ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 1$ ) angezeigt.

Andere Anwendungsgebiete und Anwendungsgebietserweiterungen sind ausdrücklich nicht von dieser Praxisbesonderheit umfasst. Dies gilt insbesondere für Patientengruppen ohne belegten Zusatznutzen.

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC 1L/2L), Urothelkarzinom 2L, Melanom adjuvant, Nierenzellkarzinom 1L und Kopf-Hals-Tumore 1L darf nur durch in der Therapie von Patienten mit diesen Tumorentitäten erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie und weitere an der Onkologievereinbarung teilnehmende Ärzte erfolgen, sowie bei NSCLC 1L/2L durch Fachärzte für Innere Medizin & Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde, beim Urothelkarzinom 2L und Nierenzellkarzinom 1L auch durch Fachärzte für Urologie, bei Melanom adjuvant auch durch Fachärzte für Dermatologie sowie bei Kopf-Hals-Tumore 1L durch Fachärzte für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Der Patient ist aufgefordert, den Patientenausweis immer bei sich zu tragen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status  $> 1$ ) liegen für NSCLC 2L keine Studiendaten zur Beurteilung des Zusatznutzens vor.

Vor Beginn einer Behandlung mit Pembrolizumab sollte regelhaft der PD-L1-Status der Tumoren vorliegen. Bei der Bestimmung des PD-L1-Status des Tumors sollte eine entsprechend validierte und robuste Methode verwendet werden, um falsch-negative oder falsch-positive Bestimmungen zu minimieren.

Die Anerkennung als Praxisbesonderheit nach Paragraph 106 SGB V gilt nicht bei der Anwendung von Pembrolizumab außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs ("Off Label Use"). Dies umfasst insbesondere ein von der Zulassung abweichendes Dosierungsschema.

Die Ärzte sind hiermit nicht von den einzuhaltenden Vorgaben aus § 12 SGB V und § 9 der Arzneimittelrichtlinie entbunden.