

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie)

Vom 2. Februar 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 24. Januar 2017 (BAnz AT 09.02.2017 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 4. Februar 2016 nach Nr. 4 (BAnz AT 11.03.2016 B3) folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 2. Februar 2017
In Kraft getreten am: 2. Februar 2017
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29.07.2016):

„KEYTRUDA ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren 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.“

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab
(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- 2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:

Studie KEYNOTE-010: Pembrolizumab vs. Docetaxel¹

Endpunkt	Interventionsgruppe Pembrolizumab		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Mediane Überlebenszeit (Wochen) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^a	Mediane Überlebenszeit (Wochen) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Mortalität					
Gesamtüberleben (OS)					
	344	45,2 [40,9; 51,7] 172 (50,0)	343	37,0 [32,6; 42,6] 193 (56,3)	0,71 [0,58; 0,88] 0,002 + 8,2 Wochen
Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1-Status“ (p = 0,088) für den Endpunkt OS					
PD-L1-Status 1 bis < 50%	205	40,9 [37,8; 45,7] 114 (55,6)	191	37,4 [33,9; 43,0] 107 (56,0)	0,79 [0,61; 1,04] 0,088
PD-L1-Status ≥ 50%	139	64,8 [45,2; n. b.] 58 (41,7)	152	35,7 [27,8; 46,5] 86 (56,6)	0,54 [0,38; 0,77] < 0,001 + 29,1 Wochen
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben ²					
	344	3,9 [3,1; 4,1] 266 (77,3)	343	4,0 [3,1; 4,2] 257 (74,9)	0,88 [0,73; 1,04] 0,068
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung)					
Dyspnoe	331	n. e. [24,1; n. b.] 117 (35,3)	293	24,1 [18,1; 30,4] 101 (34,5)	0,90 [0,69; 1,17] 0,418
Fatigue	331	12,1 [6,6; 15,9] 179 (54,1)	293	12,0 [7,0; 13,1] 146 (49,8)	0,96 [0,77; 1,20] 0,741
Schlaflosigkeit	331	n. e. [24,1; n. b.] 111 (33,5)	293	30,4 [25,1; n. b.] 80 (27,3)	1,09 [0,82; 1,45] 0,559
Schmerzen	331	19,4 [13,9; 27,1] 146 (44,1)	293	24,1 [18,9; 32,3] 103 (35,2)	1,13 [0,87; 1,45] 0,355

¹ Daten aus: IQWiG Dossierbewertung (A16-55)

² Daten aus: European Public Assessment Report (EPAR) Pembrolizumab

Endpunkt	Interventionsgruppe Pembrolizumab		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Mediane Überlebenszeit (Wochen) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^a	Mediane Überlebenszeit (Wochen) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Appetitverlust	331	27,1 [20,1; n. b.] 131 (39,6)	293	37,7 [27,3; n. b.] 85 (29,0)	1,22 [0,93; 1,60] 0,157
Diarrhoe	331	56,4 [39,4; n. b.] 69 (20,8)	293	41,3 [28,9; n. b.] 66 (22,5)	0,74 [0,52; 1,03] 0,076
Übelkeit und Erbrechen	331	42,1 [36,6; n. b.] 106 (32,0)	293	n. e. [25,1; n. b.] 84 (28,7)	0,96 [0,72; 1,28] 0,791
Obstipation	331	n. e. [36,6; n. b.] 93 (28,1)	293	32,3 [24,7; n. b.] 80 (27,3)	0,85 [0,63; 1,15] 0,282
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur Verschlechterung)					
Dyspnoe	331	12,4 [9,1; 22,7] 165 (49,8)	291	12,6 [9,1; 21,0] 136 (46,7)	0,96 [0,77; 1,21] 0,733
Schmerzen (Brust)	331	n. e. [37,1; n. b.] 82 (24,8)	291	63,4 [35,0; 63,4] 64 (22,0)	0,97 [0,69; 1,34] 0,833
Schmerzen (Arm / Schulter)	331	36,9 [24,6; n. b.] 108 (32,6)	291	n. e. [32,3; n. b.] 69 (23,7)	1,29 [0,95; 1,75] 0,098
Schmerzen (andere)	331	37,1 [26,3; n. b.] 114 (34,4)	291	31,1 [24,1; n. b.] 90 (30,9)	0,96 [0,72; 1,26] 0,751
Husten	331	42,3 [27,1; n. b.] 112 (33,8)	291	31,1 [22,9; n. b.] 89 (30,6)	1,00 [0,76; 1,33] 0,975
Hämoptoe	331	n. e. [n. b.; n. b.] 41 (12,4)	291	n. e. [40,4; n. b.] 31 (10,7)	0,99 [0,62; 1,59] 0,977
Alopezie	331	n. e. [46,0; n. b.] 35 (10,6)	291	4,1 [3,4; 6,1] 172 (59,1)	0,09 [0,06; 0,13] < 0,001
Dysphagie	331	n. e. [50,0; n. b.] 65 (19,6)	291	n. e. [32,3; n. b.] 52 (17,9)	0,95 [0,66; 1,37] 0,770

Endpunkt	Interventionsgruppe Pembrolizumab		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Mediane Überlebenszeit (Wochen) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^a	Mediane Überlebenszeit (Wochen) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Mundschmerzen	331	50,0 [38,0; n. b.] 74 (22,4)	291	52,9 [27,3; 63,4] 92 (31,6)	0,53 [0,39; 0,72] < 0,001 - 2,9 Wochen
Periphere Neuropathie	331	n. e. [37,7; n. b.] 92 (27,8)	291	24,1 [20,1; 27,1] 102 (35,1)	0,64 [0,49; 0,86] 0,002
Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)					
<i>Keine verwertbaren Daten</i>					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung)					
Globaler Gesundheitsstatus	331	20,3 [16,1; 36,1] 148 (44,7)	293	20,4 [13,1; 27,3] 116 (39,6)	1,00 [0,78; 1,28] 0,993
Emotionale Funktion	331	42,9 [36,6; 69,6] 91 (27,5)	293	n. e. [n. b.; n. b.] 62 (21,2)	1,06 [0,76; 1,46] 0,744
Kognitive Funktion	331	36,3 [18,1; n. b.] 130 (39,3)	293	32,3 [24,0; 40,4] 96 (32,8)	1,08 [0,83; 1,40] 0,580
Körperliche Funktion	331	37,7 [19,3; 47,3] 131 (39,6)	293	24,1 [18,9; 25,3] 108 (36,9)	0,93 [0,72; 1,20] 0,584
Rollenfunktion	331	14,0 [9,9; 24,6] 159 (48,0)	293	13,9 [12,1; 24,0] 127 (43,3)	1,00 [0,79; 1,27] 0,982
Soziale Funktion	331	36,6 [18,0; 42,1] 132 (39,9)	293	27,1 [13,3; n. b.] 106 (36,2)	0,96 [0,74; 1,24] 0,762
Nebenwirkungen					
Unerwünschtes Ereignis (UE) – Zeit bis zum Auftreten					
UE	339	2,6 [2,0; 3,0] 331 (97,6)	309	0,9 [0,7; 1,0] 297 (96,1)	-
Schwerwiegendes UE (SUE)	339	68,6 [45,1; n. b.] 115 (33,9)	309	n. e. [43,1; n. b.] 107 (34,6)	0,83 [0,63; 1,08] 0,164

Endpunkt	Interventionsgruppe Pembrolizumab		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Mediane Überlebenszeit (Wochen) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^a	Mediane Überlebenszeit (Wochen) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	339	31,1 (21,3; 45,1) 158 (46,6)	309	10,3 (8,0; 13,7) 173 (56,0)	0,54 [0,43; 0,67] < 0,001 + 20,8 Wochen
Abbruch wegen UE	339	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8,3)	309	n. e. [n. b.; n. b.] 42 (13,6)	0,37 [0,22; 0,62] < 0,001
Spezifische UE – Zeit bis zum Auftreten					
Immunvermittelte UE	339	n. e. [n. b.; n. b.] 73 (21,5)	309	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (9,1)	1,96 [1,26; 3,06] 0,003
Immunvermittelte SUE	339	n. e. [n. b.; n. b.] 22 (6,5)	309	n. e. [n. b.; n. b.] 5 (1,6)	3,49 [1,31; 9,30] 0,012
Immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	339	n. e. [n. b.; n. b.] 21 (6,2)	309	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (1,3)	3,71 [1,26; 10,97] 0,018
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	339	13,0 [9,9; 17,3] 190 (56,0)	309	6,1 [3,7; 9,0] 188 (60,8)	0,66 [0,54; 0,81] < 0,001 + 6,9 Wochen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	339	15,7 [12,1; 19,1] 184 (54,3)	309	6,3 [4,0; 8,3] 208 (67,3)	0,56 [0,46; 0,69] < 0,001 + 9,4 Wochen
Erkrankungen des Nervensystems	339	62,1 [43,6; n. b.] 105 (31,0)	309	24,1 [18,0; n. b.] 120 (38,8)	0,53 [0,40; 0,69] < 0,001 + 38,0 Wochen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	339	52,6 [41,7; n. b.] 104 (30,7)	309	13,3 [9,1; 21,3] 148 (47,9)	0,40 [0,31; 0,52] < 0,001 + 39,3 Wochen
Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3)	339	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (4,1)	309	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (9,1)	0,34 [0,18; 0,66] 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)	339	n. e. [n. b.; n. b.] 31 (9,1)	309	n. e. [n. b.; n. b.] 42 (13,6)	0,49 [0,30; 0,80] 0,004
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3)	339	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (3,8)	309	n. e. [n. b.; n. b.] 64 (20,7)	0,14 [0,07; 0,25] < 0,001

Endpunkt	Interventionsgruppe Pembrolizumab		Kontrollgruppe Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Nebenwirkungen				
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) die bei ≥ 2 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (z. B. Ermüdung, Asthenie)	339	33 (9,7)	309	35 (11,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (z. B. Dyspnoe, Lungenembolie, Pneumonitis)	339	41 (12,1)	309	22 (7,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Diarrhoe)	339	21 (6,2)	309	24 (7,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	339	13 (3,8)	309	5 (1,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (z. B. Appetit vermindert)	339	24 (7,1)	309	18 (5,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (z. B. Pneumonie)	339	31 (9,1)	309	42 (13,6)
Erkrankungen des Nervensystems	339	9 (2,7)	309	10 (3,2)
Untersuchungen (z. B. Neutrophilenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt)	339	14 (4,1)	309	28 (9,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	339	8 (2,4)	309	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	339	7 (2,1)	309	1 (0,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z. B. Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Leukopenie)	339	13 (3,8)	309	64 (20,7)
Gefäßerkrankungen	339	15,4 (4,4)	309	8 (2,6)
Herzerkrankungen	339	12 (3,5)	309	7 (2,3)
<p>a: <i>Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation und einem ausgeteilten Fragebogen zu Studienbeginn. Die Anzahl der Patienten mit komplett ausgefülltem Fragebogen zu Studienbeginn lag bei N = 318 (QLQ-C30) bzw. 319 (QLQ-LC13) im Pembrolizumab-Arm und N = 273 (QLQ-C30) bzw. 271 (QLQ-LC13) im Docetaxel-Arm.</p> <p><i>Endpunktkategorie Nebenwirkungen (UE, spezifische UE)</i>: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; QLQ-C30 / -LC13: Quality of Life Questionnaire-Core 30 / -Lung Cancer 13; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>				

- 2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:

ca. 3 900 – 10 800

- 2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:

ca. 8 600 – 13 500

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: 15. Januar 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Pembrolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt / medizinisches Fachpersonal
- Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand liegen 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	134 450,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Docetaxel	22 596,40 €
Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	70 628,54 € 121,78 € - 166,06 €
Nivolumab	86 049,86 €
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.01.2017)	

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €

2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	134 450,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	<i>patientenindividuell unterschiedlich</i>
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.01.2017)	

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
<i>entfällt</i>					

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. Februar 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 2. Februar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken