

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, Erstlinie, Monotherapie)

Vom 14. Mai 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 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 7. Mai 2020 (BAnz AT 05.06.2020 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß den Beschlüssen vom 19. September 2019, zuletzt geändert am 28. Januar 2020 (BAnz AT 02.03.2020 B2) nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 14. Mai 2020

In Kraft getreten am: 14. Mai 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. November 2019):

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] ≥ 1) angezeigt.

Hinweis:

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für diese Kombinationstherapie verwiesen.

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

Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1); Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] \geq 1); Erstlinienbehandlung

Studie KEYNOTE 048: **Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU vs. Cetuximab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU**

Relevante Teilpopulation: Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] \geq 1)

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		Cetuximab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
	257	12,3 [10,8; 14,3] 197 (76,7)	255	10,3 [9,0; 11,5] 229 (89,8)	0,74 [0,61; 0,90] 0,003 AD = 2,0 Monate
Subgruppen nach Krankheitsstatus					
metastasierend	179	13,1 [10,8; 16,8] 132 (73,7)	168	9,7 [8,5; 11,2] 153 (91,1)	0,62 [0,49; 0,79] < 0,001 AD = 3,4 Monate
rezidivierend	75	11,5 [7,8; 13,0] 64 (85,3)	84	12,1 [9,2; 13,9] 74 (88,1)	1,04 [0,74; 1,45] 0,835
Gesamt					Interaktion: 0,016

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-100) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab		Cetuximab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)²					
	257	3,2 [2,2; 3,4] 228 (88,7)	255	5,0 [4,8; 6,0] 237 (92,9)	1,13 [0,94; 1,36] 0,202
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)					
Keine verwertbaren Daten					
Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen)					
Keine verwertbaren Daten					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Keine verwertbaren Daten					

Endpunkt	Pembrolizumab		Cetuximab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD) Werte zu Woche 9 MW (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD) Werte zu Woche 9 MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (ergänzend dargestellt)					
	192	68 (18,5) 72,5 (18,4)	185	66,5 (19,9) 72 (16,8)	0,50 [-3,07; 4,07] 0,783

² Daten aus Dossier Pembrolizumab Monotherapie (Modul 4A) vom 29.11.2019

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab		Cetuximab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen					
Keine verwertbaren Daten					
EORTC QLQ-H&N35 Funktionsskalen					
Keine verwertbaren Daten					

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab		Cetuximab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	256	0,5 [0,3; 0,6] 248 (96,9)	245	0,4 [0,1; 0,1] 244 (99,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	256	21,4 [9,7; n. b.] 106 (41,4)	245	10,6 [5,2; n. b.] 121 (49,4)	0,78 [0,60; 1,02] 0,067
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	256	5,5 [3,2; 9,0] 140 (54,7)	245	0,9 [0,7; 1,2] 203 (82,9)	0,41 [0,33; 0,51] < 0,001 AD = 4,6 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	256	n. e. 30 (11,7)	245	39,3 [39,3; n. b.] 67 (27,3)	0,39 [0,25; 0,60] < 0,001

Endpunkt	Pembrolizumab		Cetuximab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Spezifische unerwünschte Ereignisse ^b					
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	256	10,4 [9,0; 21,4] 81 (31,6)	245	n. e. 59 (24,1)	-
immunvermittelte SUEs	256	n. e. 18 (7,0)	245	n. e. 10 (4,1)	1,66 [0,76; 3,61] 0,204
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	256	n. e. 21 (8,2)	245	n. e. 27 (11,0)	0,65 [0,36; 1,16] 0,142
Paronychie (PT, UEs)	256	k. A. 1 (0,4)	245	k. A. 30 (12,2)	RR: 0,03 [0,0; 0,23] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	256	n. e. 10 (3,9)	245	n. e. 24 (9,8)	0,37 [0,17; 0,77] 0,008
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths (SOC, UEs)	256	n. e. 21 (8,2)	245	n. e. [33,3; n. b.] 44 (18,0)	0,44 [0,26; 0,75] 0,002
Asthenie (PT, UEs)	256	k. A. 13 (5,1)	245	k. A. 32 (13,1)	RR: 0,39 [0,21; 0,72] 0,002
Schwindelgefühl (PT, UEs)	256	k. A. 12 (4,7)	245	k. A. 29 (11,8)	RR: 0,40 [0,21; 0,76] 0,004
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	256	n. e. 15 (5,9)	245	n. e. 90 (36,7)	0,13 [0,08; 0,23] < 0,001
Anämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	256	k. A. 12 (4,7)	245	k. A. 36 (14,7)	RR: 0,32 [0,17; 0,60] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	256	n. e. 18 (7,0)	245	n. e. 42 (17,1)	0,38 [0,22; 0,67] < 0,001

Endpunkt	Pembrolizumab		Cetuximab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schleimhautentzündung (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	256	k. A. 4 (1,6)	245	k. A. 13 (5,3)	RR: 0,29 [0,10; 0,89] 0,022
Untersuchungen (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) ^c	256	n. e. 26 (10,2)	245	n. e. 55 (22,4)	0,42 [0,26; 0,67] < 0,001
Hypomagnesiämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	256	k. A. 0 (0)	245	k. A. 10 (4,1)	RR: 0,05 [0,00; 0,77] 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	256	n. e. 33 (12,9)	245	n. e. 18 (7,3)	1,82 [1,02; 3,24] 0,042

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

^c Darin enthalten sind folgende PTs mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: „Neutrophilenzahl erniedrigt“ und „Leukozytenzahl erniedrigt“.

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = relatives Risiko; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche wegen UE; überwiegend Vorteile in

		einzelnen spezifischen UE.
<p>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 für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor n.b.: nicht bewertbar</p>		

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

ca. 4950 – 5370 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: 8. April 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde 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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	101.243,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab	
Cisplatin	2.486,11 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
+ 5-Fluorouracil	928,19 €
+ Cetuximab	73.218,36 €
Gesamt:	76.632,66 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	328,58 € - 421,62 €
Carboplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab	
Carboplatin	6.858,73 €
+ 5-Fluorouracil	928,19 €
+ Cetuximab	73.218,36 €
Gesamt:	81.005,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7	617,70 €
				17,4	1.235,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab oder Carboplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab					
Cisplatin oder Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	69,6	5637,60 €
Cetuximab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	52,1	3.699,10 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 14. Mai 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken