

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, Kombination mit Platin- und 5- Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie)

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 in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für die Monotherapie 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 in Kombination 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.

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 + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU		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>	
Gesamtüberleben					
	242	13,6 [10,7; 15,5] 177 (73,1)	235	10,4 [9,1; 11,7] 213 (90,6)	0,65 [0,53; 0,80] < 0,001 AD = 3,2 Monate

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU		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>	
Progressionsfreies Überleben (PFS)²					
	242	5,1 [4,7; 6,2] 212 (87,6)	235	5,0 [4,8; 6,0] 221 (94,0)	0,84 [0,69; 1,02] 0,074
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)^b					
Erschöpfung	231	7,5 [4,0; n. b.] 93 (40,3)	220	7,9 [4,5; n. b.] 85 (38,6)	1,07 [0,79; 1,44] 0,677

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-101) sofern nicht anders indiziert.

² Daten aus Dossier Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin und 5-FU (Modul 4B) vom 29.11.2019

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin/Carboplatin + 5- FU		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
Übelkeit und Erbrechen	231	n. e. [12,4; n. b.] 67 (29,0)	220	n. e. 54 (24,5)	1,18 [0,83; 1,70] 0,359
Schmerzen	231	n. e. [10,6; n. b.] 61 (26,4)	220	n. e. 44 (20,0)	1,36 [0,92; 2,02] 0,125
Dyspnoe	231	n. e. 54 (23,4)	220	n. e. 33 (15,0)	1,55 [1,00; 2,40] 0,051
Schlaflosigkeit	231	n. e. 48 (20,8)	220	n. e. 28 (12,7)	1,65 [1,03; 2,65] 0,036
Appetitverlust	231	n. e. [12,2; n. b.] 64 (27,7)	220	n. e. [10,6; n. b.] 56 (25,5)	1,11 [0,77; 1,60] 0,564
Verstopfung	231	n. e. [10,6; n. b.] 63 (27,3)	220	n. e. 46 (20,9)	1,21 [0,82; 1,77] 0,340
Diarrhö	231	n. e. 26 (11,3)	220	n. e. 33 (15,0)	0,66 [0,40; 1,12] 0,125
Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen)^b					
Schmerzen ^c	230	n. e. 57 (24,8)	220	n. e. 39 (17,7)	1,43 [0,95; 2,16] 0,088
Schluckpro- bleme ^d	230	n. e. 45 (19,6)	220	n. e. [10,6; n. b.] 42 (19,1)	0,94 [0,61; 1,45] 0,791
Gefühlsstö- rungen	230	n. e. [9,9; n. b.] 73 (31,7)	220	n. e. 60 (27,3)	1,14 [0,81; 1,61] 0,455
Sprachpro- bleme	230	n. e. 57 (24,8)	220	n. e. 56 (25,5)	0,92 [0,63; 1,34] 0,663
Zahnprobleme	230	n. e. [23,7; n. b.] 35 (15,2)	220	n. e. 35 (15,9)	0,83 [0,51; 1,34] 0,444

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin/Carboplatin + 5- FU		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
Probleme beim Mundöffnen	230	n. e. 38 (16,5)	220	n. e. 41 (18,6)	0,80 [0,51; 1,26] 0,337
Mundtrocken- heit	230	n. e. 45 (19,6)	220	n. e. 52 (23,6)	0,75 [0,50; 1,12] 0,163
klebriger Speichel	230	n. e. 50 (21,7)	220	n. e. 45 (20,5)	1,10 [0,73; 1,65] 0,659
Husten	230	n. e. 41 (17,8)	220	n. e. 40 (18,2)	0,91 [0,59; 1,42] 0,685
Krankheitsge- fühl	230	n. e. 48 (20,9)	220	n. e. 36 (16,4)	1,22 [0,79; 1,89] 0,372
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^e					
MID: 7 Punkte	232	n. e. [12,0; n. b.] 62 (26,7)	220	n. e. 62 (28,2)	0,91 [0,64; 1,29] 0,591
MID: 10 Punkte	232	n. e. 54 (23,3)	220	n. e. 52 (23,6)	0,94 [0,64; 1,38] 0,746

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU		Cetuximab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studien- beginn MW (SD) Werte zu Woche 9 MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD) Werte zu Woche 9 MW (SD)	Mittelwert- differenz [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (ergänzend dargestellt)					
	182	68 (19,6) 72,9 (16,9)	170	67,1 (19,6) 72,9 (15,9)	0,20 [-3,30; 3,70] 0,910

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin/Carboplatin + 5- FU		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 ^b					
Globaler Gesundheits- status ^f	231	n. e. 62 (26,8)	220	13,4 [13,4; n. b.] 46 (20,9)	1,31 [0,89; 1,93] 0,168
körperliche Funktion	231	n. e. [6,9; n. b.] 79 (34,2)	220	n. e. [10,9; n. b.] 61 (27,7)	1,28 [0,91; 1,79] 0,156
Rollenfunktion	231	n. e. 75 (32,5)	220	n. e. [4,9; n. b.] 79 (35,9)	0,92 [0,66; 1,26] 0,590
emotionale Funktion	231	n. e. 36 (15,6)	220	n. e. 32 (14,5)	1,03 [0,63; 1,66] 0,913
kognitive Funktion	231	n. e. [23,7; n. b.] 65 (28,1)	220	n. e. [10,6; n. b.] 55 (25,0)	1,06 [0,73; 1,53] 0,762
soziale Funktion	231	n. e. [12,2; n. b.] 62 (26,8)	220	n. e. [6,5; n. b.] 72 (32,7)	0,77 [0,55; 1,09] 0,141
EORTC QLQ-H&N35 Funktionsskalen ^b					
Probleme in der Öffentlichkeit zu essen	230	n. e. [12,9; n. b.] 55 (23,9)	220	n. e. 41 (18,6)	1,19 [0,79; 1,79] 0,416
Probleme mit Sozialkontakte n	230	n. e. 46 (20,0)	220	n. e. [10,9; n. b.] 49 (22,3)	0,82 [0,54; 1,23] 0,334
verminderte Sexualität	229	n. e. 65 (28,4)	220	n. e. [9,1; n. b.] 67 (30,5)	0,86 [0,61; 1,22] 0,404

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin/Carboplatin + 5- FU		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>	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	237	0,1 [0,1; 0,1] 233 (98,3)	245	0,1 [0,1; 0,1] 244 (99,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	237	3,1 [2,4; 4,4] 150 (63,3)	245	10,6 [5,1; n. b.] 121 (49,4)	1,39 [1,09; 1,77] 0,007 AD = 7,5 Monate
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	237	1,1 [0,7; 1,4] 203 (85,7)	245	0,9 [0,7; 1,2] 203 (82,9)	1,03 [0,85; 1,26] 0,744
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	237	n. e. [12,6; n. b.] 82 (34,6)	245	39,3 [39,3; n. b.] 67 (27,3)	1,24 [0,90; 1,71] 0,196
Spezifische unerwünschte Ereignisse ⁹					
Immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	237	n. e. [22,2; n. b.] 63 (26,6)	245	n. e. 59 (24,1)	-
immunvermittelte SUEs	237	n. e. 12 (5,1)	245	n. e. 10 (4,1)	1,20 [0,52; 2,78] 0,671
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	237	n. e. 14 (5,9)	245	n. e. 27 (11,0)	0,44 [0,23; 0,86] 0,015
Paronychie (PT, UEs)	237	k. A. 0 (0)	245	k. A. 30 (12,2)	RR: 0,02 [0,00; 0,28] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des	237	n. e.	245	n. e.	0,26 [0,11; 0,61]

Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU		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>	
Unterhautgewebes (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])		7 (3,0)		24 (9,8)	0,002
Anämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	237	k. A. 57 (24,1)	245	k. A. 36 (14,7)	RR: 1,64 [1,12; 2,39] 0,010
Stomatitis (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	237	k. A. 20 (8,4)	245	k. A. 9 (3,7)	RR: 2,30 [1,07; 4,94] 0,028
Schleimhautentzündung (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	237	k. A. 25 (10,5)	245	k. A. 13 (5,3)	RR: 1,99 [1,04; 3,79] 0,034
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	237	n. e. 35 (14,8)	245	n. e. 18 (7,3)	1,91 [1,08; 3,38] 0,027

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

^b Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung, definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, bestätigt bei der nächsten Erhebung.

^c widersprüchliche Angaben im Studienbericht: Patientinnen und Patienten mit Ereignis: 49 (21,3) vs. 37 (16,8); HR = 1,30 [0,84; 2,00]; p = 0,885 (einseitig)

^d widersprüchliche Angaben im Studienbericht: Patientinnen und Patienten mit Ereignis: 39 (17,0) vs. 36 (16,4); HR = 0,94 [0,59; 1,50]; p = 0,402 (einseitig)

^e Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung, definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, bestätigt bei der nächsten Erhebung.

^f widersprüchliche Angaben im Studienbericht: Patientinnen und Patienten mit Ereignis: 55 (23,8) vs. 36 (16,4); HR = 1,50 [0,98; 2,29]; p = 0,970 (einseitig)

^g 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.

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	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓	Nachteil im Endpunkt schwerwiegende UE; überwiegend Nachteile in einzelnen 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 für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor
 n.b.: nicht bewertbar

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 + 5-Fluorouracil + Cisplatin	
Pembrolizumab	101.243,99 €
+ 5-Fluorouracil	928,19 €
+ Cisplatin	2.486,11 €
Gesamt:	104.658,29 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	328,58 € - 421,62 €
Pembrolizumab + 5-Fluorouracil + Carboplatin	
Pembrolizumab	101.243,99 €
+ 5-Fluorouracil	928,19 €
+ Carboplatin	6.858,73 €
Gesamt:	109.030,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab	
Cisplatin	2.486,11 €
+ 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	17,4	1.235,40 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	69,6	5637,60 €
Cisplatin oder Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
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