

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.09.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 2 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet ist (Erstlinie)	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
2	Patientinnen und Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	bei Frührezidiv (≤ 6 Monate): ▪ Vinflunin bei Spätrezidiv (> 6 bis 12 Monate): ▪ Vinflunin oder ▪ eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, eine solche infrage kommt)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU benennt für Fragestellung 1 Carboplatin + Gemcitabin als einzig relevante Vergleichstherapie. Für die Fragestellung 2 benennt er neben Vinflunin auch Paclitaxel und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet ist (Erstlinie)

Studienpool des pU

Der pU legt zur Bearbeitung dieser Fragestellung einen Vergleich einzelner Studienarme vor. Ergebnisse zu Pembrolizumab aus der einarmigen Studie KEYNOTE 052 stellt der pU Ergebnisse zur Vergleichstherapie Carboplatin + Gemcitabin aus insgesamt 6 Studien gegenüber. Es handelt sich dabei um 4 einarmige Studien (Bellmunt 2001, Carles 2000, Linardou 2004, Sella 2012) sowie jeweils einen Studienarm aus einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT; De Santis 2012) und einer retrospektiven Studie (Kim 2015).

Der vom pU vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Die Studie KEYNOTE 052 ist eine einarmige Studie mit erwachsenen Patientinnen und Patienten, die an lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom erkrankt sind, bisher keine Vortherapie für dieses Stadium erhalten haben und für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet war. Die Nichteignung von Cisplatin war über einen schlechten Allgemeinzustand (ECOG-PS 2), eine vorhandene Nierenfunktionsstörung, moderaten bis schweren Hörverlust, moderate bis schwere Neuropathien oder eine Herzinsuffizienz definiert. Die Patientinnen und Patienten erhielten Pembrolizumab entsprechend der Zulassung.

In allen 6 Studien zu Carboplatin + Gemcitabin werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom betrachtet, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet war.

Der pU nimmt einen rein deskriptiven Vergleich von Studienergebnissen zu Pembrolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin vor, der zudem auf einer lückenhaften Datenlage beruht.

So liegen in den vom pU identifizierten Studien zu Carboplatin + Gemcitabin nur wenige verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Ergebnisse zum Gesamtüberleben finden sich nur in 4 der 6 Carboplatin + Gemcitabin-Studien, Angaben zu Morbidität oder gesundheitsbezogener Lebensqualität werden in keiner dieser 6 Studien berichtet. Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (UE) liegen in den Studien jeweils für ausgewählte Endpunkte vor, die zudem nicht in allen Studien identisch sind. Gesamtraten zu schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE oder Abbruch aufgrund von UE fehlen in allen 6 Publikationen.

Aufgrund des vom pU durchgeführten Vergleichs einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien ist die Ergebnissicherheit niedrig. Das mediane Gesamtüberleben in der Studie KEYNOTE 052 beträgt 11,0 Monate (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [10,0; 13,6]), in den Vergleichsstudien zu Carboplatin + Gemcitabin 7,2 bis 10 Monate. Es ist nicht auszuschließen, dass ein Effekt dieser Größe allein durch Verzerrung (aus einem oder mehreren Gründen) zustande kommt.

Davon unbenommen wählt der pU Carboplatin + Gemcitabin als alleinige Vergleichstherapie. Der G-BA hat eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zusammenfassend liegen für die Bewertung von Pembrolizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Erstlinientherapie ungeeignet ist, keine verwertbaren Daten vor.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Bewertung von Fragestellung 2 wird die Studie KEYNOTE 045 eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine RCT zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer Chemotherapie. Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach platinbasierter Chemotherapie.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen weitgehend gemäß den Anforderungen in den jeweiligen Fachinformationen. Die Behandlung sollte in beiden Studienarmen unter anderem bis zur Progression, bis zum Eintreten nicht akzeptabler Nebenwirkungen der maximalen Behandlungsdauer oder bis zur Beendigung der Teilnahme durch Prüfarzte oder Patienten andauern. Im Pembrolizumabarm konnte die Behandlung zudem bei vollständigem Ansprechen beendet werden, falls dem eine Behandlungszeit von mindestens 24 Wochen vorausging. Die Behandlung mit Pembrolizumab konnte nach Entscheidung des Prüfarztes bei klinisch stabilen Patientinnen und Patienten nach dem ersten Befund einer Progression weiterhin erfolgen, bis die Progression nach mindestens 4 Wochen bei einer zweiten Untersuchung mittels bildgebender Verfahren bestätigt wurde. Primäre Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben.

In der Studie KEYNOTE 045 war im Chemotherapie-Vergleichsarm neben Vinflunin auch die Gabe von Paclitaxel oder Docetaxel als Therapieoption für den Vergleichsarm der Studie möglich. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst jedoch ausschließlich die Patientinnen und Patienten aus der Pembrolizumab- bzw. Vergleichsgruppe, die bei

Zuteilung zur Vergleichsgruppe Vinflunin erhalten hätten bzw. haben. Für alle Patientinnen und Patienten wurde bereits vor der Randomisierung von einem Arzt der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zur Vergleichsgruppe festgelegt. Auswertungen für die relevante Teilpopulation der Studie sind somit ohne Aufhebung der Randomisierung grundsätzlich möglich.

Der pU stellt in seinem Dossier die Daten für die Gesamtpopulation der Studie dar, führt zudem aber Subgruppenanalysen für das Merkmal „Art der Chemotherapie“ (Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) durch. Daher liegen für die meisten patientenrelevanten Endpunkte Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.

Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 045 als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene liegt für das Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Für alle weiteren Endpunkte ist das Verzerrungspotenzial hoch.

Die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in der Studie mit dem Fragebogen EORTC-QLQ-C30 erfasst. Für den allgemeinen Gesundheitszustand steht die VAS des Fragebogens EQ-5D zur Verfügung. Das hohe Verzerrungspotenzial für diese patientenberichteten Endpunkte ergibt sich allein aufgrund des offenen Studiendesigns. Weiterhin finden in hohem Umfang Therapieabbrüche statt, die zu potenziell informativen Zensierungen in den Überlebenszeitanalysen für diese Endpunkte führen. Zudem zeigen sich für mehrere Abbruchgründe Unterschiede in den Häufigkeiten der Therapieabbrüche. Außerdem fehlen Angaben, von wie vielen Patientinnen und Patienten nach Studienbeginn noch mindestens ein weiterer Wert vorlag. Patientinnen und Patienten, für die lediglich ein Wert zu Studienbeginn vorliegt, werden vermutlich direkt nach Studienbeginn zensiert und liefern somit keine Informationen für die Analyse.

Für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial ebenfalls aus potenziell informativen Zensierungen, beim Endpunkt Abbruch wegen UE zudem aus dem offenen Studiendesign.

Zusammenfassend kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis auf und für die weiteren Endpunkte maximal ein Anhaltspunkt, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin für diesen Endpunkt.

Morbidität – Symptomatik, erhoben über Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit und Verstopfung zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Pembrolizumab. Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich dabei ein nicht mehr als geringfügiger Effekt, sodass sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergibt. Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit und Verstopfung ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin.

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Morbidität – Gesundheitszustand, erhoben über EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, unabhängig davon, ob ein Schwellenwert von 10 oder 7 Punkten für eine Verschlechterung zugrunde liegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen

Für keine der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin, ein Zusatznutzen ist für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – Schwerwiegende UE (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin für diesen Endpunkt.

Nebenwirkungen – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin für diesen Endpunkt.

Nebenwirkungen – Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – Immunvermittelte UE und weitere spezifische UE

Für immunvermittelte UE sowie spezifische UE, SUE und schwere UE liegen im Dossier des pU keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Die Angaben zu immunvermittelten UE in Modul 4 B des Dossiers beziehen sich auf die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 045. Für häufige spezifische UE (SOC und PT) liegen im Dossier des pU ebenfalls keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin, ein höherer oder geringerer Schaden ist für jegliche spezifische UE damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet ist (Erstlinie)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet ist, legt der pU keine ausreichenden Daten vor. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie

In der Gesamtschau zeigen sich für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 045 ausschließlich Effekte zugunsten von Pembrolizumab. Diese zeigen sich in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität (Symptome) und Nebenwirkungen. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine Effekte zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab.

Nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte, die in der Studie untersucht wurden, liegen im Dossier verwertbare Ergebnisse vor. So werden alle Ergebnisse zu spezifischen UE, insbesondere auch immunvermittelten UE, nur für die Gesamtpopulation der Studie ausgewertet, nicht aber für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die vor der Randomisierung Vinflunin als Therapie im Falle der Zuordnung zur Vergleichsgruppe festgelegt wurde. Bei der hilfswisen Betrachtung der Ergebnisse zu UE in der Gesamtpopulation zeigen sich zwar Effekte zuungunsten von Pembrolizumab (immunvermittelte UE und immunvermittelte SUE). Auf Basis dieser Daten ist jedoch nicht davon auszugehen, dass sich in der relevanten Teilpopulation derart große negative Effekte für die UE zeigen, dass sie die positiven Effekte von Pembrolizumab infrage stellen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die bereits eine platinbasierte Chemotherapie erhalten

haben, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab.

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet ist (Erstlinie)	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	bei Frührezidiv (≤ 6 Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin bei Spätrezidiv (> 6 bis 12 Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, eine solche infrage kommt) 	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.