

## 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 erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.08.2015 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden 3 Fragestellungen für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	vorbehandelte Patienten	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.
2	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist <sup>b</sup>	Dacarbazin oder <b>Ipilimumab</b>
3	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist <sup>c</sup>	Vemurafenib

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert.  
b: Im Folgenden als „Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp (wt) Tumor“ bezeichnet.  
c: Im Folgenden als „Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten (mut) Tumor“ bezeichnet.  
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

#### Ergebnisse

##### Fragestellung 1: vorbehandelte Patienten

Fragestellung 1 betrifft den Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes) bei vorbehandelten Patienten.

Der pU legt eine randomisierte kontrolliert Studie (RCT) vor, die Studie KEYNOTE 002, zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer patientenindividuellen Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes bei vorbehandelten Patienten. Aufgrund der Anwendung teilweise nicht zugelassener Chemotherapien im Vergleichsarm ist lediglich eine Teilpopulation der Studie relevant, nämlich diejenige, für die vor Randomisierung Dacarbazin als Chemotherapie für den Fall der Zuordnung in den Chemotherapie-Arm festgelegt wurde. Der pU legt im Dossier ausschließlich die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation vor. Für die relevante Teilpopulation der vorbehandelten Patienten, für die Dacarbazin die patientenindividuell optimale Therapie darstellt, liegen daher keine verwertbaren Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab vor.

Außerdem ist eine Teilpopulation der RCT KEYNOTE 006 zusätzlich für die vorliegende Fragestellung relevant.

### **KEYNOTE 006**

#### *Studiencharakteristika*

Die Studie KEYNOTE 006 ist eine multizentrische randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie der Phase III zur Zulassung von Pembrolizumab. Die Studie hat 3 Behandlungsarme: Pembrolizumab verabreicht in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (KG) alle 3 Wochen bzw. alle 2 Wochen sowie Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg KG alle 3 Wochen für 4 Behandlungszyklen als Vergleichsarm.

Die Dosierung von Pembrolizumab ist mit 10 mg/kg KG alle 3 Wochen bzw. alle 2 Wochen nicht zulassungskonform. Zugelassen ist eine Dosierung von 2 mg/kg KG alle 3 Wochen. In einer eigenen Analyse der Daten der Studien KEYNOTE 001 und KEYNOTE 002 finden sich aber keine relevanten Unterschiede bei Wirksamkeits- und Schadenendpunkten zwischen den beiden Dosierungen. Auch die Europäische Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) geht davon aus, dass es weder in der Wirksamkeit noch in der Sicherheit einen Unterschied zwischen 2 mg/kg KG und 10 mg/kg KG alle 3 Wochen gibt. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Ergebnisse eines Therapieregimes mit 10 mg/kg KG alle 3 Wochen auf ein Therapieregime mit 2 mg/kg KG alle 3 Wochen übertragbar sind. Daher wird die Studie KEYNOTE 006 trotz der nicht zulassungskonformen Dosierung für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die nicht zulassungskonforme Dosierung führt aber zu einer Unsicherheit der Interpretierbarkeit der Studienergebnisse für die Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung.

In die Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom eingeschlossen. Die Patienten konnten eine vorherige systemische Therapie für das fortgeschrittene Melanom erhalten haben oder nicht vorbehandelt sein. Dem für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Pembrolizumab-Arm (10 mg/kg KG alle 3 Wochen) wurden 277 Patienten zugeteilt, dem Ipilimumab-Arm wurden 278 Patienten zugeteilt.

Die für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 006 sind die Patienten, die bereits vorbehandelt sind. Bereits mit einer systemischen Therapie gegen das fortgeschrittene Melanom vorbehandelt waren im relevanten Pembrolizumab-Arm (10 mg/kg KG alle 3 Wochen) 91 von 277 Patienten (32,9 %) und im Ipilimumab-Arm 97 von 278 Patienten (34,9 %). Ein Patient im Pembrolizumab-Arm hatte bereits 2 vorherige systemische Therapien erhalten.

Aufgrund der Art der Vorbehandlung der Patienten kann man in der Studie KEYNOTE 006 davon ausgehen, dass zum Zeitpunkt der Studie tatsächlich Ipilimumab eine nachvollziehbare Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt.

#### *Verzerrungspotenzial*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie KEYNOTE 006 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben als hoch eingestuft.

### **Ergebnisse**

#### *Mortalität*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Ipilimumab), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Morbidität (Symptomatik)*

Aspekte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30) erhoben. Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Es zeigte sich bei der Symptomatik für keines der betrachteten Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Morbidität (Gesundheitszustand)*

Für den Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS]) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus / Lebensqualität des krankheits-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Es zeigte sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für keine der betrachteten Domänen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Nebenwirkungen*

Wie oben beschrieben, führt die im Vergleich zur Zulassung erhöhte Dosierung von Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 006 zu einer erhöhten Unsicherheit. Für die Endpunkte zu UE wird jedoch davon ausgegangen, dass sich die erhöhte Dosierung zuungunsten von Pembrolizumab auf den Behandlungseffekt auswirkt. Die weiteren Aspekte, die bei diesen Endpunkten zu einem hohen Verzerrungspotenzial führen, stellen diese Richtung der Verzerrung nicht grundsätzlich infrage. Daher wird im vorliegenden Fall die Ergebnissicherheit für die Endpunkte zu Nebenwirkungen bei Effekten zugunsten von Pembrolizumab nicht herabgestuft.

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit Ipilimumab.

Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ ) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit Ipilimumab.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit Ipilimumab.

### **Fragestellung 2: nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor**

Fragestellung 2 betrifft den Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dacarbazin oder Ipilimumab) bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp (wt) Tumor. Dem pU folgend wurde der Vergleich Pembrolizumab vs. Ipilimumab zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

In die Bewertung wurde ebenfalls die direkt vergleichende Studie KEYNOTE 006 eingeschlossen.

Von den Patienten, die noch keine systemische Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten hatten, hatten 135 Patienten von 185 (73,0 %) im Pembrolizumab-Arm einen Tumor, der keine BRAF-V600 Mutation aufwies (BRAF-V600-wt), im Ipilimumab-Arm hatten 134 Patienten von 181 (74,0 %) einen BRAF-V600-wt Tumor. Diese Patienten stellen die relevante Teilpopulation der Fragestellung 2 dar.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie KEYNOTE 006 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben als hoch eingestuft.

## ***Ergebnisse***

### *Mortalität*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Das Verzerrungspotenzial wurde zwar als niedrig bewertet. Die erhöhte Dosierung von Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 006 führt aber zu einer reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse beim Endpunkt Gesamtüberleben. Es lässt sich nicht abschätzen, ob sich die erhöhte Dosierung zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab auswirkt. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab.

### *Morbidität (Symptomatik)*

Aspekte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Für die Endpunkte Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Das Ausmaß des Effekts war bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkten nicht mehr als geringfügig.

Für die übrigen Endpunkte Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö und Verstopfung zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Morbidität (Gesundheitszustand)*

Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wurde als hoch bewertet. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab.

Für die übrigen Endpunkte globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität, emotionale Funktion, kognitive Funktion, körperliche Funktion und Rollenfunktion zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Nebenwirkungen*

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UE zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden durch Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Fragestellung 3: nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor**

Fragestellung 3 betrifft den Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vemurafenib) bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor.

In die Bewertung wurde keine Studie eingeschlossen. Es liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor vor. Damit ist der Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib für diese Patienten nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

#### ***Fragestellung 1: vorbehandelte Patienten***

In der Gesamtschau verbleiben 3 positive Effekte gleicher Wahrscheinlichkeit mit unterschiedlichem Ausmaß in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen.

Für den Endpunkt SUE liegt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Pembrolizumab mit geringem Ausmaß vor. Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UE liegt jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Pembrolizumab mit beträchtlichem Ausmaß vor. Für die Abwägung von Nutzen und Schaden sind auch die Ergebnisse zu den anderen Endpunktkategorien zu berücksichtigen. Diese stellen den Vorteil von Pembrolizumab, der sich aus den Nebenwirkungen ergibt, nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die vorbehandelt sind und für die Ipilimumab die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen Therapie darstellt, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ipilimumab.

Für die Patienten, die vorbehandelt sind, für die aber Ipilimumab nicht die patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

***Fragestellung 2: nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor***

In der Gesamtschau verbleiben 2 positive Effekte gleicher Wahrscheinlichkeit und gleichen Ausmaßes.

In der Kategorie Mortalität liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor. Ebenso liegt in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität für den Endpunkt soziale Funktion ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt sind und deren Tumor keine BRAF-V600-Mutation aufweist, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ipilimumab.

***Fragestellung 3: nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor***

Da keine Daten vorliegen, ergibt sich für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor kein Beleg für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

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

Tabelle 3: Pembrolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Teilpopulation	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	vorbehandelte Patienten	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.	vorbehandelte Patienten, für die Ipilimumab die geeignete Therapie ist	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
			vorbehandelte Patienten, für die Ipilimumab nicht die geeignete Therapie ist	Zusatznutzen nicht belegt
2	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor	Dacarbazin oder <b>Ipilimumab</b>	-	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
3	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor	Vemurafenib	-	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-mut: BRAF-V600-mutiert; BRAF-V600-wt: BRAF-V600-Wildtyp; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>				

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