

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 15.08.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)- oder Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.

Gemäß Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet		Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie; Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist	Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie; Nivolumab: nur bei plattenepithelialer Histologie)
2		Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist ^b	BSC ^c

a: Dargestellt ist 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 Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt – dies können beispielsweise insbesondere Patienten mit ECOG-PS 4, 3 oder gegebenenfalls 2 sein.

c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Fragestellung 1 wählt er Docetaxel aus.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien herangezogen.

Ergebnisse für Fragestellung 1: Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wird für die Fragestellung 1 die Studie KEYNOTE 010 eingeschlossen. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie. Die Studie hatte 3 Behandlungsarme: in 2 Armen wurden die Patienten mit Pembrolizumab jeweils in verschiedenen Dosierungen und in einem 3. Arm mit Docetaxel behandelt. Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung sind der Studienarm mit Pembrolizumab in der Dosierung 2 mg/kg Körpergewicht (im Folgenden als Pembrolizumab-Arm bezeichnet) und der Studienarm mit Docetaxel.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC eingeschlossen, deren Tumore PD-L1 exprimieren. Patienten mussten eine bestätigte radiologische Progression nach platinhaltiger Chemotherapie und einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1 aufweisen. Patienten mit einer EGFR-Mutation mussten zusätzlich eine bestätigte radiologische Progression nach einer Behandlung mit Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib, Patienten mit einer ALK-Translokation eine bestätigte radiologische Progression nach Behandlung mit Crizotinib aufweisen. Die in der Studie untersuchte Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in der vorliegenden Fragestellung 1.

Es wurden 345 Patienten auf den Pembrolizumab-Arm und 343 Patienten auf den Docetaxel-Arm randomisiert (insgesamt 688 Patienten). Patienten im Pembrolizumab-Arm erhielten alle 3 Wochen 2 mg/kg Körpergewicht Pembrolizumab als 30-minütige Infusion. Die Gabe von Pembrolizumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation. Patienten im Docetaxel-Arm erhielten alle 3 Wochen 75 mg/m² Körperoberfläche Docetaxel als 1-stündige Infusion. Docetaxel wurde ohne relevante Abweichung von der Zulassung verabreicht.

Primäre Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten behandelt. Nach Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen Krankheitsprogression) konnten die Patienten in beiden Behandlungsarmen mit

Folgetherapien behandelt werden. Ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe war nicht erlaubt.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 010 als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig, für die Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und für alle UE-Endpunkte als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen keine verwertbaren Daten vor.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

Morbidität

- Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13) erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet. Nachfolgend werden zunächst die Endpunkte der Symptomatik beschrieben, für die sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede auf Ebene der Gesamtpopulation oder auf Ebene von Subgruppen zeigen.

- Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Docetaxel. Es liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutationsstatus vor. Allerdings zeigen sich für keine der Subgruppen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen oder mehr als geringfügige Effekte. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein Zusatznutzen für den Endpunkt Fatigue ist damit nicht belegt.

- Alopezie, Mundschmerzen, periphere Neuropathie

Für die Endpunkte Alopezie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich für alle 3 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

- Weitere Endpunkte zur Symptomatik

Für keine weiteren Endpunkte zur Symptomatik zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für keine weiteren Endpunkte der Symptomatik ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor. Für diesen Endpunkt ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet.

Für keine der oben genannten Skalen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3),
Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

- Spezifische UE

- Immunvermittelte UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte immunvermittelte UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich für alle 3 Endpunkte jeweils

ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

▫ Weitere spezifische UE

Für die weiteren ausgewählten spezifischen UE-Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

Ergebnisse für Fragestellung 2: Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist

Für die Bewertung des Zusatznutzens bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie (Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben), für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist, liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care. Ein Zusatznutzen ist 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: Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte. Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben und einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Symptomatik. Für die Endpunkte schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3] und Abbruch wegen UE gibt es jeweils einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich. Für spezifische UE gibt es jeweils einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich und beträchtlich. Den positiven Effekten stehen auf der Seite der negativen Effekte für die spezifischen UE (immunvermittelte UE) jeweils Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich gegenüber.

Insgesamt stellen die negativen Effekte bei den immunvermittelten UE die positiven Effekte nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie (Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben), für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel.

Fragestellung 2: Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie (Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben), für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen von Pembrolizumab nicht belegt.

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

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet		Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie; Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist	Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie; Nivolumab: nur bei plattenepithelialer Histologie)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist ^b	BSC ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist 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 Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt – dies können beispielsweise insbesondere Patienten mit ECOG-PS 4, 3 oder gegebenenfalls 2 sein.</p> <p>c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; 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.