

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 10.02.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten. Die Tumore der Patienten sollen Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von mindestens 50 % exprimieren (im Folgenden bezeichnet als $TPS \geq 50\%$). Zudem sollen die Tumore keine aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) aufweisen.

Gemäß Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen bei Erwachsenen ^b	Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0, 1 oder 2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3]) <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
<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 Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score; UICC: Union Internationale Contre le Cancer</p>	

Der pU folgt grundsätzlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) aus. Allerdings führt er in seiner Beschreibung der Fragestellung nicht aus, dass die Behandlung mit carboplatinbasierten Kombinationschemotherapien auf Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie beschränkt ist. Diese vom G-BA definierte Einschränkung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

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

Ergebnisse

Studiencharakteristika

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie wird die Studie KEYNOTE 024 herangezogen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Pembrolizumab und einer platinbasierten Kombinationschemotherapie.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasierendem NSCLC eingeschlossen, deren Tumore PD-L1 exprimieren (stark positive PD-L1 Expression: TPS \geq 50 %). Die Patienten sollten im Tumor keine aktivierende EGFR-Mutation oder eine ALK-Translokation aufweisen und sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus 0 oder 1) befinden. Eine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium war nicht erlaubt.

Insgesamt wurden 305 Patienten auf die Studienarme randomisiert, 154 Patienten auf den Pembrolizumab-Arm und 151 Patienten auf den Vergleichsarm (platinbasierte Kombinationschemotherapie). Patienten im Pembrolizumab-Arm erhielten alle 3 Wochen für maximal 35 Zyklen 200 mg Pembrolizumab als 30-minütige Infusion. Die Gabe von Pembrolizumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation. Patienten im Vergleichsarm erhielten alle 3 Wochen für 4 bis 6 Zyklen eine von 5 möglichen verschiedenen platinbasierten Kombinationschemotherapien (Cisplatin kombiniert mit Gemcitabin oder Pemetrexed oder Carboplatin kombiniert mit Gemcitabin oder Pemetrexed oder Paclitaxel).

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, 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. Grundsätzlich wurde die Behandlung durch die maximale Anzahl an erlaubten Zyklen beschränkt. Nach Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen Krankheitsprogression) konnten die Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden. Es gab keine Einschränkung bezüglich der Folgetherapie. Ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe war bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung erlaubt.

Relevante Teilpopulation der Studie

Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin auf Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) eingeschränkt. Die Behandlung mit carboplatinbasierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 war nicht explizit

nach diesen Kriterien eingeschränkt. Die Eignung eines Patienten für ein bestimmtes platinbasiertes Kombinationschemotherapieregime und die jeweilige Dosis sollten jedoch vom Prüfarzt zu Studienbeginn vor Randomisierung patientenindividuell bestimmt werden. Dadurch war es möglich zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 024 heranzuziehen, die gemäß der Arzneimittel-Richtlinie behandelte Patienten enthält.

Der pU adressiert die Frage, ob die Behandlung der Patienten mit Carboplatin in der Studie KEYNOTE 024 den Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie entsprach, indem er die Ergebnisse einer retrospektiven Befragung zur Begründung der Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie präsentiert. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (109 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 107 Patienten im Vergleichsarm) enthält die folgenden Patienten:

- Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und deshalb mit einer cisplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten
- Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und deshalb mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten
- Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses jedoch mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten

Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten der Teilpopulation, welche mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden, die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet erfüllen. Es verbleibt aber eine Unsicherheit, ob die relevante Teilpopulation vollständig die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erfüllt, da keine weiteren Details zur Durchführung der Befragung im Dossier vorliegen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 024 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig, für alle anderen Endpunkte als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

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. Für die Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für diese 8 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

Für die Endpunkte Fatigue, Schlaflosigkeit und Hämoptoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, das Ausmaß des Effekts ist bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkten aber nicht mehr als geringfügig. Für keine weiteren Endpunkte der Symptomatik zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für keinen weiteren Endpunkt der Symptomatik ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit für keinen weiteren Endpunkt der Symptomatik belegt.

▪ Gesundheitszustand

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) erhoben. Für die Zeit bis zur Verschlechterung zeigt sich für das Responderkriterium 7 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für das Responderkriterium 10 Punkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt aber nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich insgesamt für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit 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 die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für diese Komponenten der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion und kognitive Funktion, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese 3 Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese 3 Endpunkte nicht belegt.

Nebenwirkungen

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

- schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

- Spezifische UE

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

Für die Endpunkte Immunvermittelte UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen im Dossier keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor. Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation zeigen für alle 3 Endpunkte zu immunvermittelten Nebenwirkungen einen Effekt zuungunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

- Weitere spezifische UE

Für die Auswahl weiterer spezifischer UE liegen im Dossier für die relevante Teilpopulation keine Daten vor. Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation zeigen für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3) Effekte zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE) zeigt sich jeweils ein Effekt

zuungunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

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:

In der Gesamtschau liegt auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie Mortalität ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Hinzu kommen weitere Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und in der Kategorie Nebenwirkungen beim Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Für die immunvermittelten Nebenwirkungen und spezifischen UE liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation zeigen für die immunvermittelten Nebenwirkungen und einzelne spezifische UE einen Nachteil für Pembrolizumab. Es ist unklar, wie sich die Effekte der immunvermittelten Nebenwirkungen und spezifischen UE in der relevanten Teilpopulation darstellen. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass diese die positiven Effekte von Pembrolizumab bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) gänzlich infrage stellen, sodass für die Kategorie Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation insgesamt von einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden ausgegangen wird.

Da keine Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation vorliegen, besteht eine Unsicherheit, ob auch in dieser Population Effektmodifikationen vorliegen. Für die Gesamtpopulation zeigen sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis und für 3 weitere Endpunkte jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht. Dies würde in der Gesamtpopulation zu einer separaten Ableitung des Zusatznutzens für Männer und Frauen führen. Da unklar bleibt, welche Rolle die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht in der relevanten Teilpopulation spielt und zusätzlich grundsätzliche Unsicherheiten über die Auswahl der relevanten Teilpopulation bestehen, ist auf Basis der vorliegenden Daten die Aussagesicherheit eingeschränkt.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne aktivierende EGFR- und ALK-Mutationen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie.

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
Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen bei Erwachsenen ^b	Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0, 1 oder 2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3]) <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin 	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<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 Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score; UICC: Union Internationale Contre le Cancer</p>		

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