

## 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 29.05.2017 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV wenn eine ASCT nicht infrage kommt.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV wenn eine ASCT nicht infrage kommt.	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
ASCT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Bei der ursprünglichen Vergleichstherapie hatte der G-BA zwischen 2 Patientengruppen unterschieden (Patientinnen und Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation [SCT] infrage kommen, und Patientinnen und Patienten, die nicht für eine weitere SCT infrage kommen). Die vom G-BA vorgenommene Zusammenfassung der beiden Patientengruppen hat keine inhaltliche Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da die Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes auch eine allogene oder autologe SCT umfasst und der pU in seinem Dossier die verschiedenen Patientengruppen nicht separat bewertet hat.

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

## Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da keine direkt vergleichende RCT vorliegt, führte der pU eine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen durch. Auf Basis der Suchergebnisse identifizierte der pU für Pembrolizumab die einarmige Studie KEYNOTE 087 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die einarmige Nivolumab-Studie Checkmate 205.

Die vom pU vorgelegten Daten sind zum einen unvollständig, zum anderen insgesamt nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies hat folgende Gründe:

- Die vom pU vorgelegten Daten zu Nivolumab sind unvollständig. Die vom pU eingeschlossene Studie Checkmate 205 war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab im selben Anwendungsgebiet. In die Studie Checkmate 205 wurden verschiedene Kohorten eingeschlossen. Dem in der vorliegenden Dossierbewertung untersuchten Anwendungsgebiet entsprechen zum einen alle Patientinnen und Patienten der Kohorte B (N = 80), zum anderen 57 von 100 Patientinnen und Patienten der Kohorte C. Darüber hinaus entsprechen auch 15 von 23 Patientinnen und Patienten der Studie CA209-039 dem untersuchten Anwendungsgebiet. Der pU legt in seinem Dossier allerdings lediglich die Daten zur Kohorte B der Studie Checkmate 205 vor. Dabei bezieht er sich unter anderem auf die Publikation Younes 2016 sowie den EPAR von Nivolumab. Der pU verweist ergänzend auf das am 03.04.2017 veröffentlichte Dossier und die Dossierbewertung zu Nivolumab. Die hieraus verfügbaren Informationen zu der Studie Checkmate 205 zieht er für sein Dossier jedoch nicht heran. Obwohl jedoch im EPAR zu Nivolumab auch zur interessierenden Teilpopulation der Kohorte C der Studie Checkmate 205 sowie zur Studie CA209-039 Daten vorliegen, berücksichtigt der pU diese Informationen in seinem Dossier nicht. Darüber hinaus hat der pU die Publikation Ansell 2015 zur Studie CA209-039 nicht in seine Bewertung eingeschlossen.
- Unabhängig von der Unvollständigkeit der Datenlage zu Nivolumab ist das Vorgehen des pU keine Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. In der Studie Checkmate 205 wurden alle Patientinnen und Patienten mit Nivolumab behandelt. Der pU zeigt in seinem Dossier nicht, dass Nivolumab in der Studie Checkmate 205 als Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes angesehen werden kann.
- Allerdings ergäbe sich selbst aus der Betrachtung der Daten zu Pembrolizumab und Nivolumab kein Zusatznutzen von Pembrolizumab. Insgesamt zeigen sich keine Effekte die so groß sind, als dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten.

Da der pU im Dossier insgesamt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV wenn eine ASCT nicht infrage kommt, vorlegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt

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

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

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV wenn eine ASCT nicht infrage kommt.	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ASCT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.