

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.03.2021 übermittelt.

Die Befristung erfolgte, da die für die vorherige Bewertung zur Verfügung stehenden Daten auf einer lückenhaften Datenlage aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien beruhten. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Studienergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der derzeit laufenden Studie KEYNOTE 361 vorgelegt werden.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumoren den Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) mit einem kombinierten positiven Score (CPS)  $\geq 10$  exprimieren.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq 10$ exprimieren	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes <sup>b</sup>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin stellt einen geeigneten Komparator dar.  
CPS: kombinierter positiver Score; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU benennt Carboplatin + Gemcitabin als einzig relevante Vergleichstherapie. Die Kombinationstherapie aus Carboplatin + Gemcitabin ist für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ ergänzt der G-BA den Hinweis, dass die Kombinationstherapie aus Carboplatin + Gemcitabin einen geeigneten Komparator darstelle. Studienergebnisse mit vergleichenden Daten gegenüber Carboplatin + Gemcitabin werden für die Bewertung herangezogen.

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 (RCTs) herangezogen.

### **Studienpool und Studiendesign**

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) KEYNOTE 361 eingeschlossen. In dieser Studie wird Pembrolizumab mit einer Chemotherapie aus entweder Cisplatin + Gemcitabin oder Carboplatin + Gemcitabin verglichen.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom und einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)  $\leq 2$  eingeschlossen.

Die Therapie mit Pembrolizumab erfolgte gemäß der Fachinformation. Die Therapie mit Carboplatin + Gemcitabin entsprach den Vorgaben der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 361 sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Weitere Endpunkte wurden in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Der pU legt Analysen einer Teilpopulation der Studie KEYNOTE 361 vor, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren und für die eine cisplatinbasierte Therapie als nicht geeignet eingeschätzt wird. Diese für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst 56 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumabarm und 64 im Chemotherapiearm. Die Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm der Teilpopulation wurden mit Carboplatin + Gemcitabin behandelt.

Im Median wurden die Patientinnen und Patienten im Pembrolizumabarm 4,2 Monate behandelt, im Chemotherapiearm waren es 3,7 Monate.

### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Studienebene) wird für die Studie KEYNOTE 361 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte Gesamtüberleben und schwere UEs als niedrig und für alle weiteren Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, als hoch eingeschätzt.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) (Symptomskalen)*

#### *Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung*

Für die Endpunkte Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

#### *Atemnot*

Für den Endpunkt Atemnot zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt Atemnot bei Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes. Für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Appetitverlust*

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende/ nicht schwere Symptome/ Folgekomplikationen allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Diarrhö*

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt Diarrhö bei Frauen ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Gesundheitszustand erhoben über die European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

*EORTC QLQ-C30*

Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

***Nebenwirkungen***

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt SUE bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

*Schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)*

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

*Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

*Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

*Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])*

Für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

*Gefäßkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])*

Für den Endpunkt Gefäßkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

**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 zeigen sich für Pembrolizumab gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes sowohl positive als auch negative Effekte.

Die Vorteile ergeben sich insbesondere in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen durch einen Hinweis auf einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich. Darüber hinaus zeigen sich Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen in der

Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen, sowie für einen geringeren Schaden in den Kategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Diesen gegenüber stehen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen. Diese negativen Effekte stellen den Hinweis auf einen positiven Effekt bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen nicht völlig infrage.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

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

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq 10$ exprimieren	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <sup>b</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Der Zusatznutzen besteht ausschließlich gegenüber Carboplatin + Gemcitabin, das vom G-BA als hinreichend geeigneter Komparator bewertet wird (siehe Abschnitt 2.2).  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.