

I 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 25.07.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt.

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 ^a
erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: endokrine Therapie (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat); systemische Chemotherapie, die auch eine platinbasierte Re-Therapie sein kann (Cisplatin [Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin], Doxorubicin [Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin], Carboplatin in Kombination Paclitaxel, Paclitaxel [Monotherapie]); sowie BSC allein. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Studienpool und Studiendesign

Zu Pembrolizumab schließt der pU die 1-armige Studie KEYNOTE 158 ein, in der vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen (metastasierenden und / oder nicht resezierbaren) soliden Tumoren mit Pembrolizumab behandelt werden. Der pU bildet eine Teilpopulation von 94 Patientinnen mit Endometriumkarzinom und MSI-H und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie.

Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) KEYNOTE 775 ein, in die erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und einer Krankheitsprogression nach einer vorherigen systemischen, platinbasierten Chemotherapie eingeschlossen wurden. Die Patientinnen erhielten entweder Pembrolizumab + Lenvatinib oder eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Der pU zieht für den indirekten Vergleich die Teilpopulation der Patientinnen mit dMMR im Doxorubicin- bzw. Paclitaxel-Arm (N = 65) heran.

Der pU legt für die Nutzenbewertung einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 vor.

Der Studienpool des pU ist unvollständig, da er auf Interventionsseite lediglich die Studie KEYNOTE 158 einschließt, die Studie NCT02899793, in die 24 Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR und / oder MSI-H und Rezidiv oder Progress nach mindestens einer vorherigen Chemotherapie eingeschlossen und mit Pembrolizumab behandelt wurden, jedoch nicht berücksichtigt.

Vergleiche einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU vorgelegten Analysen zum Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies ist zum einen darin begründet, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie durch die vom pU auf Vergleichsseite herangezogene Studie KEYNOTE 775 mit den beiden Therapieoptionen Doxorubicin bzw. Paclitaxel nicht ausreichend abgebildet wird. Anhand der vorliegenden Daten ist nicht abschließend beurteilbar ob diese beiden Therapieoptionen für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 775 einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe entsprechen. Zudem stellt ein Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: endokrine Therapie (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat); systemische Chemotherapie, die auch eine platinbasierte Re-Therapie sein kann (Cisplatin [Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin], Doxorubicin [Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin], Carboplatin in Kombination Paclitaxel, Paclitaxel [Monotherapie]); sowie BSC allein. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.