

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 Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie.

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 mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie	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: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI), Irinotecan, nab-Paclitaxel, Nivolumab ± Ipilimumab, 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 27 Patientinnen und Patienten mit Dünndarmkarzinom mit MSI-H.

Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU die Studie Zaanan 2011 ein. In dieser retrospektiven Studie wurden 28 Patientinnen und Patienten untersucht, die als Zweitlinientherapie 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) erhalten hatten. Angaben zum MSI-H- oder dMMR-Status der Studienpopulation liegen nicht vor.

Der pU legt für die Nutzenbewertung einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und Zaanan 2011 vor.

Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und Zaanan 2011 ist 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 Gesamtpopulation der Studie Zaanan 2011 nicht die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung abbildet. Gemäß Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung soll der Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten Dünndarmkarzinom mit dMMR oder MSI-H bewertet werden. In der Studie Zaanan 2011 liegen keine Angaben zum zulassungsbegründenden und potenziell prognostischen Kriterium dMMR- oder MSI-H-Status der Tumore der untersuchten Patientinnen und Patienten vor und es ist anzunehmen, dass nur ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie Zaanan 2011 dieses Merkmal aufwies. Des Weiteren bildet FOLFIRI nicht alle Therapieoptionen nach ärztlicher Maßgabe ab. Da die Therapie der Patientinnen und Patienten der Studie Zaanan 2011 vor mehr als 10 Jahren gewählt wurde, als relevante Vergleichsoptionen wie Nivolumab noch nicht verfügbar waren, ist unklar, ob FOLFIRI aktuell für alle Patientinnen und Patienten die geeignete Option im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Auch für die Patientinnen und Patienten der Studie KEYNOTE 158 legt der pU keine Daten vor, die zeigen, dass FOLFIRI für diese Patientinnen und Patienten die geeignete Option gemäß einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Insgesamt kann auf Basis der verfügbaren Angaben daher nicht davon ausgegangen werden, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Vergleichen umgesetzt ist. Zudem stellen Vergleiche 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 und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR, und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie, 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 mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR, und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie	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: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI), Irinotecan, nab-Paclitaxel, Nivolumab ± Ipilimumab, 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.