

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 biliärem Karzinom 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 biliärem Karzinom 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. Folgende Arzneimitteltherapien werden im Rahmen einer klinischen Studie als geeignete Komparatoren erachtet: Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX), Pemigatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement), BSC. 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; FGFR2: Fibroblast Growth Factor Receptor 2; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>	

Vor dem Hintergrund der ursprünglichen Beratungsanforderung, in der Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt worden war, wählt der pU BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er gibt außerdem an, BSC als aktive Symptomkontrolle (ASC) in Kombination mit einer systemischen antineoplastischen Therapie zu operationalisieren.

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 22 Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom mit MSI-H.

Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU die Studie ABC-06 ein. Die Studie ABC-06 ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie (RCT), in der erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem biliärem Karzinom, die bereits eine Therapie mit Cisplatin und Gemcitabin in der Erstlinie erhalten hatten, den Studienarmen ASC oder ASC in Kombination mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX) zugeteilt wurden. Angaben zum MSI-H- oder dMMR-Status der Studienpopulation liegen nicht vor. Der pU zieht ausschließlich den ASC + FOLFOX-Arm (81 Patientinnen und Patienten) für den indirekten Vergleich heran.

Der pU legt für die Nutzenbewertung einen Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und ABC-06 vor.

Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE 158 und ABC-06 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 ABC-06 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 mit biliärem Karzinom mit MSI-H oder dMMR bewertet werden. In der Studie ABC-06 liegen keine Angaben zum zulassungsbegründenden und potenziell prognostischen Kriterium MSI-H- oder dMMR-Status der Tumore der untersuchten Patientinnen und Patienten vor und es ist anzunehmen, dass nur ein geringer Anteil der Tumore der Patientinnen und Patienten in der Studie ABC-06 dieses Merkmal aufwies. Des Weiteren bildet ASC + FOLFOX nicht alle Therapieoptionen nach ärztlicher Maßgabe ab. Es ist unklar, ob die Patientinnen und Patienten im ASC + FOLFOX-Arm diese Therapie auch als Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten hätten. Zudem liegen keine Angaben zum Fibroblast-Growth-Factor-Receptor-2(FGFR2)-Status der Patientinnen und Patienten der Studie ABC-06 und der Studie KEYNOTE 158 vor. Somit ist die Relevanz der Therapieoption Pemigatinib sowohl für die Studienpopulation der Studie ABC-06 als auch für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 158 unklar. 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 biliärem Karzinom 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 biliärem Karzinom 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 jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Folgende Arzneimitteltherapien werden im Rahmen einer klinischen Studie als geeignete Komparatoren erachtet: Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX), Pemigatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder -Rearrangement), BSC. 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; FGFR2: Fibroblast Growth Factor Receptor 2; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.