

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 (in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.01.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin (im Folgenden Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin) im Vergleich mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (im Folgenden Cisplatin + Gemcitabin) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen ^b	Cisplatin + Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) ^{c, d}
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Vor dem Hintergrund der im Interventionsarm durchgeführten Therapie wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbidität und dem Allgemeinzustand für eine intensive Kombinationschemotherapie geeignet sind. c. Notwendige Maßnahmen zur Beseitigung von Stenosen (insbesondere Drainage der Gallenwege) in den Studienarmen bleiben unberührt. d. Eine Strahlentherapie ist nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie; der Einsatz als patientenindividuelle Therapieoption bleibt davon unberührt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt Cisplatin + Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin wird die Studie KEYNOTE-966 eingeschlossen.

Die Studie KEYNOTE-966 ist eine laufende doppelblinde RCT zum Vergleich von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin mit Placebo + Cisplatin + Gemcitabin in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren und / oder metastasierenden biliären Karzinoms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bislang keine Vortherapie gegen das aktuelle Krankheitsstadium erhalten hatten. Patientinnen und Patienten, die nach einer neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung eines früheren Krankheitsstadiums mehr als 6 Monate nach Abschluss dieser Therapie ein Rezidiv erlitten hatten, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten musste einem Eastern Cooperative Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 entsprechen. Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Aufgrund dieser Kriterien liegen aus der Studie KEYNOTE-966 keine Daten für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1 oder mit Hirnmetastasen vor.

Die Studie KEYNOTE-966 besteht aus 2 Kohorten: einer globalen Kohorte sowie einer chinesischen Extensionskohorte. In die globale Kohorte der Studie wurden insgesamt 1069 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und in einer 1:1-Randomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt. Die chinesische Extensionskohorte umfasst 112 bereits im Rahmen der globalen Kohorte randomisierten chinesischen Patientinnen und Patienten. Hinzu kommen weitere 46 Patientinnen und Patienten, die nach Abschluss des Einschlusses von Patientinnen und Patienten in die globale Kohorte zusätzlich in China ausschließlich für die Extensionskohorte eingeschlossen wurden. Somit besteht die chinesische Extensionskohorte insgesamt aus 158 Patientinnen und Patienten.

Die Patientinnen und Patienten erhielten in beiden Armen eine Chemotherapie bestehend aus Cisplatin + Gemcitabin in einem 3-wöchigen Zyklus jeweils an Tag 1 und Tag 8. Im Interventionsarm wurde zusätzlich an Tag 1 des Zyklus Pembrolizumab gegeben, im Vergleichsarm Placebo. Behandlungsmaßnahmen zur Beseitigung von Stenosen, insbesondere Drainagen der Gallenwege, waren in der Studie nicht eingeschränkt. Die Bestrahlung von symptomatischen Läsionen oder des Gehirns war erlaubt.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte in der Studie KEYNOTE-966 bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität. Über diese Kriterien hinaus war die Dauer der Behandlung mit Pembrolizumab auf maximal 35 Behandlungszyklen (ca. 2 Jahre) eingeschränkt, die der Behandlung mit Cisplatin auf maximal 8 Behandlungszyklen. Die

Behandlungsdauer für Gemcitabin war in der Studie hingegen über die Kriterien Krankheitsprogression und inakzeptable Toxizität hinaus zeitlich nicht eingeschränkt.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts der Studie zum 15.12.2022 herangezogen.

Relevanz der Kohorten der Studie KEYNOTE-966

Die beiden Kohorten der Studie KEYNOTE-966 wurden unter identischem Studienprotokoll durchgeführt. Die 46 Patientinnen und Patienten der chinesischen Extensionskohorte der Studie KEYNOTE-966, die nicht bereits von der globalen Kohorte umfasst sind, machen nur einen Anteil von etwa 4 % der Gesamtpopulation der Studie aus. Daher wird davon ausgegangen, dass die Nichtberücksichtigung der 46 zusätzlichen chinesischen Patientinnen und Patienten die Ergebnisse nicht relevant beeinflusst. Somit wird die globale Kohorte als hinreichende Annäherung an die Gesamtpopulation der Studie für die Nutzenbewertung herangezogen. Im Folgenden beziehen sich alle Angaben zur Studie KEYNOTE 966 auf die globale Kohorte der Studie KEYNOTE-966.

Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte in der Studie KEYNOTE-966 weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität erfolgen. Abweichend davon war zusätzlich zu diesen Abbruchkriterien in der Studie KEYNOTE 966 die Behandlung mit Pembrolizumab auf eine maximale Behandlungsdauer von 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) beschränkt. Zum finalen Datenschnitt hatten jedoch nur 13 (2,5 %) Patientinnen und Patienten 35 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab abgeschlossen, sodass die Abweichung der Vorgaben zur Behandlungsdauer zwischen Fachinformation und Studienprotokoll der Studie KEYNOTE-966 vernachlässigbar ist.

In der Studie KEYNOTE-966 erfolgte die Behandlung mit Cisplatin für maximal 8 Zyklen. Die Behandlungsdauer mit Gemcitabin war in der Studie KEYNOTE-966 nicht über die Abbruchkriterien Krankheitsprogression oder unzumutbare Toxizität hinaus eingeschränkt. Die Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin soll entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß den Angaben der Fachinformationen sowie der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten) erfolgen. Während in den Fachinformationen von Cisplatin und Gemcitabin das Anwendungsgebiet biliäres Karzinom nicht aufgeführt wird, beschreibt die Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, dass die Behandlung bei

Tumorprogress oder inakzeptabler Toxizität abgebrochen werden soll, die Dauer der Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin jedoch für maximal 8 Zyklen bzw. 24 Wochen geprüft ist. Ob die Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin nach 8 Zyklen einzustellen ist, wird nicht beschrieben. Die Leitlinien zur Diagnose und Behandlung des biliären Karzinoms machen keine Angaben zur Behandlungsdauer für Cisplatin + Gemcitabin. Es wird jedoch beschrieben, dass aktuell keine ausreichende Evidenz vorliegt, um eine Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin über 8 Zyklen hinaus allgemein zu empfehlen. Zusammenfassend liegen aktuell keine allgemeinen Empfehlungen zur Dauer der Behandlung mit Cisplatin und / oder Gemcitabin über die geprüfte Dauer von 8 Behandlungszyklen hinaus vor. Eine Weiterbehandlung wird jedoch auch nicht explizit ausgeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt die uneingeschränkte Behandlungsdauer mit Gemcitabin in der Studie KEYNOTE-966 daher ohne Konsequenz.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE-966 als niedrig eingestuft. Auch das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik (erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30] sowie dem EORTC – Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gall Bladder specific Module 21 [EORTC QLQ-BIL21]), Gesundheitszustand (erhoben mit der visuellen Analogskala [VAS] des EQ-5D) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 sowie dem EORTC QLQ-BIL21) sowie für die Ergebnisse zu den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere unerwünschte Ereignisse (UEs), immunvermittelte SUEs / schwere UEs sowie zu weiteren spezifischen UEs wird jeweils als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bzw. der eingeschränkten Ergebnissicherheit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Appetitverlust

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-BIL21)

Fatigue, Gelbsucht, Nebenwirkungen der Behandlung

Für die Endpunkte Fatigue, Gelbsucht sowie Nebenwirkungen der Behandlung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome jeweils nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Schmerzen, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Schwierigkeiten mit der Drainage

Für die Endpunkte Schmerzen, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme sowie Schwierigkeiten mit der Drainage zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21

Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Er ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbrüche wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbrüche wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Immunvermittelte schwere UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

Immunvermittelte SUEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Ausschlag (UEs), Herzerkrankungen (SUEs), Fieber (SUEs), Neutrophilenzahl erniedrigt (SUEs)

Für die Endpunkte Ausschlag (UEs), Herzerkrankungen (SUEs), Fieber (SUEs) und Neutrophilenzahl erniedrigt (SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

Leberabszess (schwere UEs)

Für den Endpunkt Leberabszess (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo

+ Cisplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

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:

Zusammenfassend zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Nur beim Gesamtüberleben beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für die Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen beziehen sie sich hingegen ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum (bis 30 bzw. 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation).

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Des Weiteren zeigt sich für den Endpunkt Leberabszess (schwere UEs) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß gering. Auf der Seite der negativen Effekte zeigt sich für immunvermittelte schwere UEs ein Anhaltspunkt für einen geringen Schaden sowie für die spezifischen UEs Herzerkrankungen (SUE), Fieber (SUE), Neutrophilenzahl erniedrigt (SUE) und Ausschlag (UE) jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Schaden. Insgesamt stellen die negativen Effekte den Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinom in der Erstlinientherapie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin + Gemcitabin.

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

Tabelle 3: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen ^{b, c}	Cisplatin + Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) ^{d, e}	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In der Studie KEYNOTE-966 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>c. Vor dem Hintergrund der im Interventionsarm durchgeführten Therapie wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbidität und dem Allgemeinzustand für eine intensive Kombinationschemotherapie geeignet sind.</p> <p>d. Notwendige Maßnahmen zur Beseitigung von Stenosen (insbesondere Drainage der Gallenwege) in den Studienarmen bleiben unberührt.</p> <p>e. Eine Strahlentherapie ist nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie; der Einsatz als patientenindividuelle Therapieoption bleibt davon unberührt.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.