

IQWiG-Berichte – Nr. 522

**Pembrolizumab
(nicht kleinzelliges
Lungenkarzinom) –**

Addendum zum Auftrag A17-06

Addendum

Auftrag: A17-28
Version: 1.0
Stand: 30.06.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Addendum zum Auftrag A17-06

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.06.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-28

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Simone Johner
- Christoph Schürmann
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Pembrolizumab, Karzinom – Nicht kleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords: Pembrolizumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Ergebnisse zu spezifischen UE der relevanten Teilpopulation der Studie	
KEYNOTE 024.....	2
2.1.1 Verzerrungspotenzial.....	2
2.1.2 Ergebnisse.....	2
2.1.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	4
3 Literatur	7

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (relevante Teilpopulation)	3
Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie (relevante Teilpopulation)	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 21.06.2017 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-06 (Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier [2] hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) zum Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 024 [3,4] vorgelegt. Für die Nutzenbewertung wurde eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 024 herangezogen [1]. Für diese relevante Teilpopulation lagen zu immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (UE) und zu weiteren spezifischen UE im Dossier des pU keine Ergebnisse vor.

Nach der mündlichen Anhörung hat der pU weitere Analysen zu Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 024 vorgelegt [5]. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser Analysen beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Ergebnisse zu spezifischen UE der relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 024

Der pU hat für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Studie KEYNOTE 024 vorgelegt. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie. Eingeschlossen wurden 305 erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore PD-L1 exprimieren (stark positive PD-L1 Expression: TPS \geq 50 %). Die Patienten sollten im Tumor keine aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) aufweisen.

Die Behandlung mit carboplatinbasierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 war nicht explizit nach den Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den Off-Label-Use von Carboplatin [6] eingeschränkt. Aus diesem Grund wurde für die Nutzenbewertung A17-06 nur eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 024 herangezogen. Für die Teilpopulation wurde davon ausgegangen, dass für die Patienten, welche mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie behandelt wurden, die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie erfüllt waren.

Im ursprünglichen Dossier des pU lagen für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 024 keine Ergebnisse zu immunvermittelten Nebenwirkungen und zu weiteren spezifischen UE vor. Nach der mündlichen Anhörung legt der pU Analysen zu immunvermittelten UE, SUE und schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad \geq 3) der relevanten Teilpopulation vor.

2.1.1 Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der vom pU nachgereichten Analysen zu immunvermittelten UE, SUE und schweren UE (CTCAE-Grad \geq 3) ist wegen hoher Anteile an Beobachtungen mit potenziell informativer Zensierung als hoch anzusehen (für eine detaillierte Beschreibung siehe Dossierbewertung A17-06).

2.1.2 Ergebnisse

Die vom pU nachgereichten Daten zu immunvermittelten UE, SUE und schweren UE (CTCAE-Grad \geq 3) sind in der folgenden Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (relevante Teilpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		platinbasierte Chemotherapie ^a		Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 024					
Nebenwirkungen					
spezifische UE					
immunvermittelte UE	109	n. e. [51,4; n. b] 32 (29,4)	106	n. e. [n. b.; n. b] 4 (3,8)	9,50 [3,32; 27,17] ^c ; < 0,001
immunvermittelte SUE	109	n. e. [n. b.; n. b] 11 (10,1)	106	n. e. [n. b.; n. b] 1 (0,9)	13,29 [1,70; 103,71] ^d ; 0,014
immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3)	109	n. e. [n. b.; n. b] 9 (8,3)	106	n. e. [n. b.; n. b] 1 (0,9)	9,21 [1,16; 73,01] ^e ; 0,036
weitere spezifische UE	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden				
a: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel					
b: Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel), p-Wert aus Wald-Test					
c: umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens: HR: 0,11 [0,04; 0,30]					
d: umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens: HR: 0,08 [0,01; 0,59]					
e: umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens: HR: 0,11 [0,01; 0,86]					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Auf Basis der vorliegenden Daten können für die dargestellten Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Nebenwirkungen

Spezifische UE

Immunvermittelte UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte immunvermittelte UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für alle 3 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

Das Ausmaß des höheren Schadens wird für den Endpunkt immunvermittelte UE (Kategorie nicht schwerwiegende Nebenwirkungen) anhand der oberen Konfidenzintervallgrenze von 0,30 (umgedrehte Effektrichtung) als beträchtlich eingeschätzt. Für die schwerwiegenden Nebenwirkungen immunvermittelte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergibt sich ein höherer Schaden erheblichen beziehungsweise beträchtlichen Ausmaßes (obere Konfidenzintervallgrenzen von 0,59 [umgedrehte Effektrichtung, immunvermittelte SUE] und 0,86 [umgedrehte Effektrichtung, immunvermittelte schwere UE]).

Weitere spezifische UE

Zu weiteren spezifischen UE legt der pU für die relevante Teilpopulation weiterhin keine Daten vor.

2.1.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Aufgrund der nachgereichten Daten liegen im Vergleich zur Dossierbewertung A17-06 nun Ergebnisse zu immunvermittelten Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation vor.

Tabelle 2 fasst unter Berücksichtigung des vorliegenden Addendums sowie der Dossierbewertung A17-06 die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie (relevante Teilpopulation)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▫ Symptome: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (darunter Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen, periphere Neuropathie) ▫ Symptome: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (darunter Dyspnoe, Appetitverlust) 	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (darunter körperliche Funktion, soziale Funktion) ▫ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (Rollenfunktion) 	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ spezifische UE: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (immunvermittelte schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) ▫ spezifische UE: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich (immunvermittelte SUE)
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ spezifische UE: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (immunvermittelte UE)
Für weitere spezifische UE liegen in der relevanten Teilpopulation keine Ergebnisse vor.	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte.

Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Bei der Symptomatik gibt es bei 6 Endpunkten einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (z. B. Übelkeit und Erbrechen, Dysphagie), sowie für 2 Endpunkte (Dyspnoe, Appetitverlust) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Für den Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) gibt es einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich. Schließlich zeigt sich auch bei 3 Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß beträchtlich bis erheblich). Den positiven Effekten stehen

auf der Seite der negativen Effekte für die spezifischen UE (immunvermittelte UE, SUE und schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) jeweils Anhaltspunkte für einen höheren Schaden gegenüber (Ausmaß beträchtlich bis erheblich). Die negativen Effekte bei den immunvermittelten Nebenwirkungen stellen die positiven Effekte jedoch nicht infrage.

Da weiterhin unklar bleibt, welche Rolle die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht in der relevanten Teilpopulation spielt und zusätzlich grundsätzliche Unsicherheiten über die Auswahl der relevanten Teilpopulation bestehen (für eine detaillierte Beschreibung siehe Dossierbewertung A17-06), ist auf Basis der vorliegenden Daten die Aussagesicherheit eingeschränkt.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie.

Das Ergebnis der Dossierbewertung A17-06 ändert sich damit nicht.

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

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-06 [online]. 10.05.2017 [Zugriff: 18.05.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 509). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-06_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (Keytruda): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A [online]. 09.02.2017 [Zugriff: 27.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1803/2017-02-09_Modul4A_Pembrolizumab.pdf.
3. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fulop A et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; 375(19): 1823-1833.
4. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fulop A et al. Supplement to: pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; 375(19): 1823-1833.
5. MSD Sharp & Dohme. A randomized open-label phase III Trial of pembrolizumab versus platinum based chemotherapy in first-line subjects with PD-L1 strong metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): study MK-3475; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 06.06.2016 [Zugriff: 16.02.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-410/AM-RL-VI-Off-label-2016-06-08.pdf>.

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.