

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. November 2022

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (biliäres Karzinom, MSI-H/dMMR)

veröffentlicht am 1. November 2022

Vorgangsnummer 2022-08-01-D-842

IQWiG Bericht Nr. 1444

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab (Keytruda®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) ist das zweite Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des biliären Karzinoms. Pembrolizumab wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des nicht-resezierbarem oder metastasierten, biliären Karzinoms mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Pembrolizumab

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Keine	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	nicht belegt

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Therapie entspricht unseren Empfehlungen. Bei Pat. im guten Allgemeinzustand gilt die Kombinationschemotherapie nach dem FOLFOX-Schema als Standard.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 158, eine offene, einarmige Multikohortenstudie zur Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Pat. mit unterschiedlichen soliden Tumoren und Nachweis von MSI-H/dMMR. Die Kohorte beim biliären Karzinom umfasst 22 Pat.
- Pembrolizumab führte zu einer Ansprechrate von 40%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 4,2 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 19,4 Monaten. Diese Ergebnisse liegen weit oberhalb der Ergebnisse der Kombinationschemotherapie mit FOLFOX.
- Das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab in KEYNOTE 158 entspricht den bisherigen Erfahrungen. Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse lag in der Gesamtstudie bei 6,6%.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab für die Gesamtheit der Entitäten aus der Studie KEYNOTE 158 den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

In der kleinen Subgruppe von Pat. mit biliärem Karzinom und Nachweis von MSI-H/dMMR sind die Ergebnisse der Wirksamkeit von Pembrolizumab beeindruckend. Die Verträglichkeit ist erheblich besser als unter der aktuell empfohlenen Zweitlinienchemotherapie-Kombination.

2. Einleitung

Die cholangiozellulären Karzinome werden in den deutschen Leitlinien als „maligne biliäre Tumoren“ oder als „biliäre Karzinome“ bezeichnet [1, 2]. Sie sind hier der Oberbegriff für die Karzinome der intra- und extrahepatischen (perihiläre/Klatskin-Tumoren und distale) Gallengänge und der Gallenblase. Maligne biliäre Tumoren sind selten und machen weniger als 1% der malignen Tumoren aus.

In lokal begrenzten Stadien ist die komplette chirurgische Resektion die Therapie der Wahl. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen dann in Abhängigkeit vom Stadium, der Patientenselektion sowie dem Resektionsergebnis bei 20-50%. Bei lokal fortgeschrittenen Stadien sollte die Therapie in der Regel multimodal erfolgen (insbesondere bei intrahepatischer Tumorlokalisation).

Beim lokal fortgeschrittenen, biliären Karzinom wird zwischen resektablen und nicht-resektablen Tumoren differenziert. Unsere Ausführungen beziehen sich auf nicht-resektable und metastasierte, biliäre Karzinome.

3. Stand des Wissens

Standard in der systemischen Erstlinientherapie ist die Kombination von Cisplatin / Gemcitabin, ergänzt durch eine symptom-orientierte, supportive Therapie [3]

Für die Zweitlinientherapie stehen mehrere Optionen mit vergleichbaren Ergebnissen und vergleichbarem Evidenzlevel bei Pat. ohne prädiktive Marker für eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung [1, 2]. In der ABC-06 Studie [3] führte die Kombination aus Oxaliplatin und 5-FU (mFOLFOX) bei 162 eingeschlossenen Patient*innen zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber aktiver Symptomkontrolle (ASC) (HR 0,69, p=0,031; medianes OS 6,2 versus 5,3 Monate; 12- und 6 Monats-Überlebensrate 50,6% und 25,9% versus 35,5% und 11,4%). Damit kann mFOLFOX als ein Standard in der Zweitlinientherapie gelten. Zu berücksichtigen ist, dass im Rahmen der ABC-06 Studie die Vorbehandlung mit Gemcitabin+Cisplatin in der Regel auf 6 Monate begrenzt stattgefunden hat. Zu den weiteren Empfehlungen gehören Zytostatika als Kombination oder in Monotherapie. Kombinationstherapien sind Irinotecan und Capecitabin [5], oder 5-FU und liposomales Irinotecan [6]. Wirksame Monotherapien sind 5-FU/Capecitabin oder Irinotecan [7].

Eine biologische / molekulargenetische Differenzierung der Therapie des metastasierten, biliären Karzinoms fand bisher nicht regelhaft statt. Dieses Vorgehen hat sich in den letzten Monaten geändert [8]. Zugelassene zielgerichtete Therapien können mit Pemigatinib bei Nachweis von Fusionen des Fibroblast-growth-factor-receptor (FGFR) (10% der iCCAs) [9] oder mit Entrectinib bzw. Larotrectinib bei Genfusionen unter Beteiligung der *NTRK*-Gene (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*) eingesetzt werden (<1% der CCAs)[10, 11]. Zu den Optionen mit Einsatz von Arzneimitteln im Off-Label-Use gehören Ivosidenib bei Nachweis von *IDH1*-Mutationen (14% der iCCAs) [12], Dabrafenib + Trametinib bei BRAF V600E mutierten biliären Karzinomen (ca. 2,5%, insbesondere intrahepatische biliäre Karzinome) [13] oder Trastuzumab + Pertuzumab bei HER-2-Überexpression (10-15%, insbesondere bei extrahepatischen Gallengangs- und Gallenblasenkarzinomen) [14].

Die ersten Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität wurden bereits im Jahr 2015 publiziert und schlossen auch Patientinnen mit biliären Karzinomen ein [15]. Ursache der MSI sind Defizite in der physiologischen Reparatur von Defekten der homologen DNS-Rekombination. MSI-H/dMMR wird bei bis zu 1-2% der Pat. mit biliären Karzinomen nachgewiesen.

Daten zu Pembrolizumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit Pembrolizumab bei Pat. mit fortgeschrittenem oder rezidiertem biliärem Karzinom nach mindestens einer Vortherapie in der palliativen Situation

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵
Marabelle et al.,2020 [16]	rezidiert / refraktär	-	Pembrolizumab	22	40,9 ⁶	4,2	19,4
Maio et al., 2022 [17]							
Dossier							

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR - Remissionsrate in %; ⁴ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit; in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt, unter Berücksichtigung von Folsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX), Pemigatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder -Rearrangement) und Best-Supportive-Care.

Allerdings ist hier formal anzumerken, dass FGFR2-Fusionen fast nie bei Pat. mit MSI-H/dMMR vorkommen.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 158, eine internationale, Phase II- Multikohortenstudie. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [16, 17]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Datenschnitt für das Dossier war der 15. Oktober 2021.

Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Daten von KEYNOTE 158 mit den Daten von ABC-06.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktären, biliären Karzinomen. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Median der Gesamtüberlebenszeit liegt bei 19,4 Monaten, die Überlebensrate nach 54 Monaten bei 25,5%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben war ein weiterer, sekundärer Endpunkt von KEYNOTE 158. Der Median lag bei 4,2 Monaten. Die Ansprechrate betrug 40,9%.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben. Veränderungen sind nur im intraindividuellen Vergleich gegenüber dem Ausgangsbefund beurteilbar.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In der Gesamtstudie KEYNOTE 158 mit 351 Pat. lag die Rate von Nebenwirkungen bei 64,7%, im CTCAE Grad 3/4 bei 12,0%. 3 Pat. verstarben an Myokarditis, Pneumonie bzw. Guillain-Barré-Syndrom. Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade waren Pruritus, Fatigue, Diarrhoe und Arthralgie, Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 6,6%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Das Fazit ist: 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. Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1 [18].

ESMO-MCBS v1.1	Pembrolizumab:	3
----------------	----------------	---

6. Ausmaß des Zusatznutzens

In den letzten Jahren gab es endlich Fortschritte in der systemischen Therapie des fortgeschrittenen, biliären Karzinoms nach Versagen einer systemischen Therapie in der sog. Zweitlinie gezeigt. Darüber hinaus setzten sich die Erkenntnisse der genetischen Heterogenität der biliären Karzinoms langsam in zielgerichtete Therapiestrategien um.

MSI-H/dMMR wird nur bei einer kleinen Subgruppe der Pat. mit biliären Karzinomen nachgewiesen. Bei diesen Pat. sind die Ergebnisse aus KEYNOTE 158 beeindruckend. Eine mediane Überlebenszeit von >1,5 Jahren ist bisher mit fast keiner anderen Therapie gezeigt worden. Einzige Ausnahme ist Pemigatinib bei Pat. mit FGFR2-Fusionen.

Im Kontext der Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

Vergleichstherapie

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten eines indirekten Vergleichs mit FOLFOX aus der ABC-06-Studie vor. Hier ist der Vorteil von Pembrolizumab beeindruckend. In den prospektiven Studien in der Zweitlinie mit Chemotherapie lag die mediane Überlebenszeit jeweils bei 6-8 Monaten. Dennoch ist ein solcher Vergleich schwierig, insbesondere weil die Relevanz des Biomarkers dMMR/MSI-H in ABC-06 nicht analysiert wurde.

Nebenwirkungen

Das Spektrum der unerwünschten Ereignisse liegt im Rahmen der bisher beschriebenen Nebenwirkungen von Pembrolizumab. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse unter FOLFOX in ABC-06 bei 69% lag.

In der kleinen Subgruppe von Pat. mit biliärem Karzinom und Nachweis von MSI-H/dMMR sind die Ergebnisse der Wirksamkeit von Pembrolizumab beeindruckend. Die Verträglichkeit ist erheblich besser als unter der aktuell empfohlenen Zweitlinienchemotherapie-Kombination.

7. Literatur

1. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Juni 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLI_S3_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_2021-06.pdf
2. Sinn M et al.: Biliäre Karzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2021. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaere-tumoren/@_@guideline/html/index.html
3. Valle J, Wasan H, Palmer DH et al.: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 8. April 2010;362(14):1273–81, 2021. [DOI:10.1056/NEJMoa0908721](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721)
4. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS et al.: Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 22:609-701, 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.
5. Zheng Y, Tu X, Zhao P et al.: A randomised phase II study of second-line XELIRI regimen versus irinotecan monotherapy in advanced biliary tract cancer patients progressed on gemcitabine and cisplatin. *Br J Cancer* 119:291-295, 2018. DOI: [10.1038/s41416-018-0138-2](https://doi.org/10.1038/s41416-018-0138-2)
6. Yoo C, Kim IP, Kim I et al.: Liposomal irinotecan (nal-IRI) in combination with fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) for patients with metastatic biliary tract cancer (BTC) after progression on gemcitabine plus cisplatin (GemCis): Multicenter comparative randomized phase 2b study (NIFTY). *ASCO Abstract* 4006, 2021. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4006
7. Brieau B, Dahan L, Rycke YD et al.: Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. *Cancer* 121:3290–3297, 2015. [DOI:10.1002/cncr.29471](https://doi.org/10.1002/cncr.29471)
8. Verlingue L, Malka D, Allorant A et al.: Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: An effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial. *Eur J Cancer.* 2017;87:122–30. [DOI:10.1016/j.ejca.2017.10.013](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.013)
9. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A et al.: Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 21:671-684, 2020. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1
10. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al.: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 378:731-739, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1714448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448)
11. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al.: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21:271-282, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)
12. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM et al.: Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 21:796-807, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1)
13. Subbiah V, Lassen U, Élez E et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 21:1234-1243, 2020. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30321-1
14. Javle M, Borad MJ, Azad NS et al.: Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 22:1290-1300, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00336-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00336-3)
15. Le DT, Durham JN, Smith KN et al.: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357:409–413, 2017. [DOI:10.1126/science.aan6733](https://doi.org/10.1126/science.aan6733)

16. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al.: Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol 38:1-10, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.02105](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105)
17. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L et al.: Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. Ann Oncol 33:929-938, 2022. DOI: [0.1016/j.annonc.2022.05.519](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.519)
18. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-294-1>

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg) und Prof. Dr. Arndt Vogel (Medizinische Hochschule Hannover) erarbeitet.