

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8  
10623 Berlin

23. April 2019

**Gemeinsame Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Pembrolizumab  
(Urothelkarzinom, erneute Nutzenbewertung §13)**

veröffentlicht am 1. April 2019

Vorgangsnummer 2019-01-01-D-424

**IQWiG Bericht Nr. 744**

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. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, wurde durch eine Zulassungseinschränkung der EU-Kommission vom 1. Juni 2018 induziert. Basierend auf Zwischenergebnissen der Studie KEYNOTE 361 wurde die Zulassung von Pembrolizumab auf Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren und einem Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$  beschränkt.

Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Erstlinie, Cisplatin-ungeeignet	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Das Verfahren zu Pembrolizumab wird zeitgleich zum Verfahren zu Atezolizumab mit einer ähnlichen Zulassungseinschränkung durchgeführt.

Unsere Anmerkungen sind:

- Diese Neubewertung von Pembrolizumab ist inhaltlich wenig sinnvoll, solange die Daten aus der relevanten Phase-III-Studie KEYNOTE 361 zum Vergleich von Pembrolizumab versus Carboplatin/Gemcitabin nicht vorliegen.
- Für die Nutzenbewertung sind die Daten von 110 Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren und einem CPS  $\geq 10$  aus der einarmigen Zulassungsstudie verwendbar. Die mediane Überlebenszeit ist länger als der historische Vergleich mit Studien zu Carboplatin/Gemcitabin als Erstlinientherapie. Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist niedriger.
- Der Wert der PD-L1 Bestimmung als entscheidender Parameter für die Behandlungsindikation an sich und der jetzt festgelegte Grenzwert sind auf der Basis der vorliegenden Daten nicht beurteilbar.

Pembrolizumab ist derzeit eine Option bei Patienten mit hoher PD-L1 Expression in einem validierten Testverfahren, wenn eine Cisplatin-haltige Chemotherapie in der Erstlinie nicht indiziert ist.

## 2. Einleitung

Die große Mehrzahl der fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinome hat ihren Ursprung in der Harnblase. Das Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. In Deutschland erkranken jährlich etwa 30.000 Menschen neu an Harnblasenkrebs, wobei ca. drei Viertel aller Neuerkrankungen auf Männer entfällt. Damit ist der Harnblasenkrebs der vierthäufigste Tumor des Mannes und der neunthäufigste der Frau [1, 2]. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter in Deutschland beträgt für Frauen 75, für Männer 73 Jahre. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 79% (Männer) bzw. 73% (Frauen).

## 3. Stand des Wissens

Bei fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung ist eine medikamentöse Tumorthherapie indiziert. Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Komorbidität, Therapieziel und Verfügbarkeit

wirksamer Arzneimittel [2, 3].

Standard in der Erstlinie ist eine Cisplatin-haltige Chemotherapie. Wenn eine Therapie mit Cisplatin nicht möglich ist, kann dieses durch Carboplatin ersetzt werden, was jedoch eine deutliche Effektivitätseinbuße bedeutet [4, 5, 6]. Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und einer Kreatininclearance zwischen 40 und 60 ml/min ist es durchaus möglich, Cisplatin in geteilter Dosis z.B. über 5 Tage oder wöchentlich zu geben.

Eine neue Option ist die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Pembrolizumab wurde im September 2017 von der EMA zugelassen. Grundlagen für die Zulassung in der Erstlinientherapie waren die Daten der nicht-randomisierten Studie KEYNOTE 052 [8].

Im Frühjahr 2018 wurden den Zulassungsbehörden Informationen aus der randomisierten Studie KEYNOTE 361 vorgelegt, nach denen Patienten im Pembrolizumab-Arm eine kürzere Überlebenszeit als Patienten im Carboplatin/Gemcitabin-Arm haben, wenn der Anteil PD-L1-positiver Zellen nach dem CPS <10 beträgt. Der CPS umfasst die Expression von PD-L1 auf den Tumorzellen und den umgebenden Immunzellen, bezogen auf die Gesamtzahl vitaler Tumorzellen.

Die Ergebnisse der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinoms finden sich in Tabelle 2.

**Tabelle 2: Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen / metastasierten Urothelkarzinoms**

Studie	Indikation	Subgruppe	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>
Balar, 2017 IMvigor 210 [7] Dossier Roche	Erstlinie, Cisplatin ungeeignet,	-	Atezolizumab	119	23,5 <sup>5</sup>	3,8	16,3
Dossier Roche	Erstlinie, Cisplatin-ungeeignet	IC2/3	Atezolizumab	32	28,1	4,1	12,3
O'Donnell, 2017 KEYNOTE 052 [8]	Erstlinie, Cisplatin ungeeignet,	-	Pembrolizumab	370	29	2,3	11,0
Bajar, 2017 [9] Dossier MSD	Erstlinie, Cisplatin-ungeeignet	CPS ≥10	Pembrolizumab	110	47,3	4,9	18,5

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - Progressionsfreies Überleben in Monaten; <sup>4</sup> ÜL – Gesamtüberleben in Monaten; <sup>5</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie;

#### 4. Dossier und Bewertung

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für nicht-vorbehandelte, Cisplatin-ungeeignete Patienten wurde vom G-BA eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In Deutschland wird gemäß Leitlinienempfehlung in der Regel die Kombination aus Gemcitabin und Carboplatin verabreicht. Alternativ kommen eine Monochemotherapie (z.B. Gemcitabin) oder Best Supportive Care in Betracht.

##### 4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die nicht-randomisierte, offene Phase II-Studie KEYNOTE 052. Primärer Endpunkt war die Ansprechrate. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].

Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Ergebnisse von KEYNOTE 052 mit den Ergebnissen von 6 Studien und 253 Patienten, bei denen Carboplatin/Gemcitabin als Chemotherapie eingesetzt wurde. Daten zur Wirksamkeit der Chemotherapie bei Patienten mit einem CPS  $\geq 10\%$  liegen nicht vor.

#### **4. 3. Endpunkte**

##### **4. 3. 1. Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom. Im Gesamtkollektiv der Zulassungsstudie lag die mittlere Überlebenszeit bei 11,0 Monaten. Bei Patienten mit einem CPS  $\geq 10\%$  lag die mediane Überlebenszeit bei 18,5 Monaten, deutlich länger als im historischen Vergleich mit Carboplatin / Gemcitabin.

##### **4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

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

Die Ansprechrate war primärer Endpunkt von KEYNOTE 052. Die Remissionsrate lag in der Gruppe der Patienten mit hoher PD-L1-Expression bei 47,3%. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 4,9 Monaten.

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

Daten zur krankheitsbezogenen Symptomatik und zur Lebensqualität wurden in Keynote 052 mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens sowie der VAS des EQ-5D erhoben. Direkt vergleichende Daten zur Chemotherapie liegen nicht vor.

###### **4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen**

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad  $\geq 3$  traten bei 61,8% der Patienten mit hoher PD-L1-Expression auf. 23,6% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

#### **5. Ausmaß des Zusatznutzens**

Dieses Verfahren wurde aufgrund einer Einschränkung der EMA-Zulassung auf Patienten mit einem CPS  $\geq 10\%$  induziert. Damit reduziert sich das Kollektiv der Zulassungsstudie von 370 auf 110 Patienten.

Der historische Vergleich dieser Patienten aus der einarmigen Zulassungsstudie mit Studien zur Chemotherapie mit Carboplatin/Gemcitabin zeigt numerisch eine längere mediane Überlebenszeit.

Daten randomisierten Studien liegen bisher nicht vor. Insbesondere liegen auch keine Daten aus der randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE 361 vor, die zur Änderung der Zulassung führte. Ohne diese Daten ist eine Nutzenbewertung nicht sinnvoll durchführbar.

#### **6. Literatur**

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. de Wit M et al.: Blasenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/blasenkarzinom>

3. AWMF S3 Leitlinie: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, 2016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-038OL.html>
4. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M et al.: Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 17: 3173-3181, 1999. [DOI:10.1200/JCO.1999.17.10.3173](https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.10.3173)
5. Bellmunt J et al.: Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. Cancer 95:751-757, 2002. [DOI:10.1002/cncr.10762](https://doi.org/10.1002/cncr.10762)
6. De Santis M et al.: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol 30:191-199, 2012. [DOI:10.1200/JCO.2011.37.3571](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3571)
7. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE et al., Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 389:67-76, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2
8. O'Donnell PH, Grivas P, Balar AV et al., Biomarker findings and mature clinical results from KEYNOTE-052: First-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). J Clin Oncol (Suppl) 35:4502, 2017. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.4502
9. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH et al: First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multi-centre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 18:1483-1492, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena) und Prof. Dr. Maike de Wit (Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Berlin) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Urologie



Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm  
Mitglied des Vorstands

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Vorsitzender




Prof. Dr. med. Diana  
Löffner  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand